
N°71 - JUILLET 2015
Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens
Semper
LUXEMBOURG
DOSSIER
Ophtalmo
DIAGNOSTIC
Microangiopathie thrombotique
HISTOIRE DE LA MÉDECINE
Les médecins des pauvres du Luxembourg
EVASION
Les Thermes marins de Saint-Malo
RECHERCHE
Pr Saverio Stranges
Nouveau directeur scientifique du Département de Santé de la Population
DIAMICRON® 60mg
SERVIER
AVANTAGES Semper LUXEMBOURG
Coffrets 4 CD Concours Reine Elisabeth violon 2015... DVD The Babadook, un film de Jennifer Kent...
Exemplaires des livres Morsure, de Nick Louth et Il était une fois dans le métro, de Karen Merran

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir RCP rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1.DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT, COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Daklinza 30 mg comprimés pelliculés. Chaque comprimé pelliculé contient du dichlorhydrate de daclatasvir, équivalent à 30 mg de daclatasvir. Excipient(s) à effet notoire: Chaque comprimé pelliculé de 30 mg contient 58 mg de lactose (sous forme anhydre). Daklinza 60 mg comprimés pelliculés. Chaque comprimé pelliculé contient du dichlorhydrate de daclatasvir, équivalent à 60 mg de daclatasvir. Excipient(s) à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de 60 mg contient 116 mg de lactose (sous forme anhydre). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. du RCP. **4. DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Daklinza est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes (voir RCP rubriques 4.2, 4.4 et 5.1). Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), voir RCP rubriques 4.4 et 5.1. **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement par Daklinza doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique. Posologie La dose recommandée de Daklinza est de 60 mg une fois par jour, par voie orale, à prendre avec ou sans nourriture. Daklinza doit être administré en association avec d'autres médicaments. Les Résumés des Caractéristiques du Produit des médicaments co-administrés doivent également être consultés avant l'instauration du traitement par Daklinza. Les médicaments co-administrés et la durée du traitement recommandés sont indiqués dans le Tableau 1 ci-dessous (voir également RCP rubriques 4.4 et 5.1) : **Tableau 1 : Médicaments co-administrés et durée de traitement recommandés pour le traitement combiné avec Daklinza**

Génotype VHC et population de patients*	Traitement	Durée
Génotype 1 ou 4 sans cirrhose	Daklinza + sofosbuvir	12 semaines Une prolongation de la durée de traitement jusqu'à 24 semaines est à envisager pour les patients ayant été traités par une anti-protéase NS3/4A (voir RCP rubriques 4.4 et 5.1)
Génotype 1 ou 4 avec cirrhose compensée	Daklinza + sofosbuvir	24 semaines Une durée du traitement plus courte de 12 semaines peut être envisagée chez les patients naifs de traitement, cirrhotiques et ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse tels que : IL28B CC et/ou une charge virale basse à l'initiation du traitement. L'ajout de la ribavirine est à envisager chez les patients avec une maladie hépatique avancée ou ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse tels que l'échec à un précédent traitement.
Génotype 3 avec cirrhose compensée et/ou en échec à un précédent traitement	Daklinza + sofosbuvir + ribavirine	24 semaines
Génotype 4	Daklinza + peg-interféron alfa + ribavirine	24 semaines de Daklinza en association avec le peg-interféron alfa et la ribavirine pendant 24-48 semaines. Si le patient présente un taux d'ARN du VHC indétectable à la fois aux semaines 4 et 12 du traitement, les 3 médicaments du traitement doivent être poursuivis pendant une durée de traitement de 24 semaines. Si le patient a une charge virale indétectable mais que l'ARN-VHC est détectable aux semaines 4 ou 12 du traitement, Daklinza doit être arrêté à la semaine 24 et le peg-interféron alfa et la ribavirine doivent être poursuivis pour une durée totale de 48 semaines.

* Pour le traitement Daklinza + sofosbuvir, les données relatives à une durée de traitement de 12 semaines sont seulement disponibles chez les patients naïfs de traitement infectés par le génotype 1. Pour Daklinza + sofosbuvir avec ou sans ribavirine, les données sont disponibles chez les patients ayant une maladie hépatique avancée (≥ F3) sans cirrhose (voir RCP rubriques 4.4 et 5.1). L'utilisation recommandée de Daklinza + sofosbuvir dans le génotype 4 est basée sur une extrapolation à partir du génotype 1. Pour un traitement par Daklinza + peg-interféron alfa + ribavirine, les données sont disponibles chez les patients naïfs de traitement (voir RCP rubrique 5.1). La dose de ribavirine, en cas d'association avec Daklinza, est calculée en fonction du poids (1000 ou 1200 mg respectivement chez les patients < 75 kg ou ≥ 75 kg). *Modification posologique, interruption de traitement et arrêt* Il n'est pas recommandé de modifier la posologie de Daklinza pour la prise en charge des effets indésirables. Si l'interruption des médicaments co-administrés est nécessaire en raison d'effets indésirables, Daklinza ne doit pas être utilisé en monothérapie. Il n'y a pas de règles d'arrêt de traitement basées sur la réponse virologique qui s'appliquent à l'association du Daklinza avec le sofosbuvir. *Arrêt du traitement chez les patients ayant une réponse virologique insuffisante pendant le traitement par Daklinza, peg-interféron alfa et ribavirine.* Il est peu probable que les patients présentant une réponse virologique insuffisante durant le traitement parviennent à une réponse virologique soutenue (RVS) ; ainsi, l'arrêt du traitement est recommandé chez ces patients.



Les seuils des taux d'ARN du VHC qui conduisent à l'arrêt du traitement (c'est-à-dire les règles d'arrêt du traitement) sont présentés dans le tableau 2. **Tableau 2: Règles d'arrêt du traitement chez les patients recevant Daklinza en association au peg-interféron et à la ribavirine ayant une réponse virologique insuffisante sous traitement**

Taux d'ARN du VHC	Action
Semaine 4 du traitement : >1000 UI/ml	Arrêter le traitement par Daklinza, peg-interféron alfa et ribavirine
Semaine 12 du traitement : >25 UI/ml	Arrêter le traitement par Daklinza, peg-interféron alfa et ribavirine
Semaine 24 du traitement : ≥25 UI/ml	Arrêter le traitement par peg-interféron alfa et ribavirine (la semaine 24 correspond à la fin du traitement par Daklinza)

Recommandations posologiques pour les médicaments concomitants *Inhibiteurs puissants de l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4)* La dose de Daklinza doit être réduite à 30 mg une fois par jour en cas de co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4. *Inducteurs modérés du CYP3A4* La dose de Daklinza doit être augmentée à 90 mg une fois par jour en cas de co-administration avec des inducteurs modérés du CYP3A4. Voir RCP rubrique 4.5. *Oubli de doses* Les patients doivent être informés que s'ils oublient une dose de Daklinza, la dose oubliée doit être prise dès que possible dans les 20 heures suivant l'heure de prise habituelle. Cependant, si l'oubli est constaté plus de 20 heures après l'heure de prise habituelle, la dose doit être omise et la dose suivante sera prise à l'heure prévue. Populations particulières *Sujets âgés* Aucune adaptation posologique de Daklinza n'est nécessaire chez les patients ≥ 65 ans (voir RCP rubriques 4.4 et 5.2). *Insuffisance rénale* Aucune adaptation posologique de Daklinza n'est nécessaire chez les patients en insuffisance rénale quelqu'en soit le stade (voir RCP rubrique 5.2). *Insuffisance hépatique* Aucune adaptation posologique de Daklinza n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A, score 5-6), modérée (Child-Pugh B, score 7-9) ou sévère (Child-Pugh C, score ≥ 10). Daklinza n'a pas été étudié chez des patients atteints de cirrhose décompensée (voir RCP rubriques 4.4 et 5.2). *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité de Daklinza chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Daklinza doit être pris par voie orale avec ou sans nourriture. Les patients devront être informés qu'ils devront avaler le comprimé en entier. Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué ni écrasé en raison du goût désagréable de la substance active. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la RCP rubrique 6.1. Co-administration avec des médicaments inducteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et du transporteur de la glycoprotéine P (P-gp) qui sont susceptibles d'entraîner une diminution de l'exposition et une perte d'efficacité de Daklinza. Ces substances actives incluent notamment la phénytoïne, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la rifampicine, la rifabutine, la rifapentine, la dexaméthasone systémique et le millepertuis *(Hypericum perforatum)*. **4.8 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Le profil de sécurité global du daclatasvir repose sur les données de 798 patients atteints d'infection à VHC chronique, ayant reçu un traitement par Daklinza 60 mg une fois par jour en association au sofosbuvir avec ou sans ribavirine (n = 211) ou en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine (n = 587, données poolées), issues de huit études cliniques au total. *Daklinza en association au sofosbuvir* Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : fatigue, céphalées et nausées. Aucun effet indésirable de grade 3 ou 4 n'a été rapporté. Deux patients ont arrêté leur traitement pour cause d'événements indésirables, qui étaient considérés comme non liés au traitement étudié. *Daklinza en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine* Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : fatigue, céphalée, prurit, insomnie, syndrome pseudo-grippal, sécheresse cutanée, nausées, appétit diminué, alopécie, rash, asthénie, irritabilité, myalgie, anémie, fièvre, toux, dyspnée, neutropénie, diarrhée et arthralgie. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ayant une sévérité d'au moins de Grade 3 (fréquence supérieure ou égale à 1 %) ont été la neutropénie, l'anémie et la lymphopénie. Le profil de sécurité du daclatasvir en association au peg-interféron alfa et à la ribavirine était similaire à celui observé avec le peg-interféron alfa et la ribavirine seuls, y compris pour les patients avec cirrhose. Liste récapitulative des effets indésirables. Les effets indésirables présentés sont classés par système-organe et par fréquence : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. **Effets indésirables dans les études cliniques.** ***Daklinza en association au sofosbuvir ± ribavirine**** Affections hématologiques et du système lymphatique: fréquent: anémie*/Troubles du métabolisme et de la nutrition: fréquent: appétit diminué/Affections psychiatriques: fréquent: dépression, anxiété, insomnia/Affections du système nerveux: très fréquent: céphalée – fréquent: sensations vertigineuses, migraine/Affections vasculaires: fréquent: bouffée de chaleur/Affections respiratoires, thoraciques et mediastinales: fréquent: toux, dyspnée, dyspnée d'effort, congestion nasale/Affections gastro-intestinales: très fréquent: nausea – fréquent: diarrhée, douleur abdominale haute, constipation, flatulence, reflux gastro-oesophagien, bouche sèche, vomissement/Affections de la peau et du tissue sous-cutané: fréquent: prurit, sécheresse cutanée, alopécie, rash/Affections musculo-squelettiques et systémiques: fréquent: artharalgie, myalgie/Troubles généraux et anomalies au site d'administration: très fréquent: fatigue – fréquent: irritabilité. * Quatre-vingt dix (43 %) des 211 patients ont reçu de la ribavirine en plus de Daklinza et du sofosbuvir. Dans cette étude, il n'y a eu aucun cas d'anémie dans les groupes de traitement dépourvus de ribavirine. *Anomalies biologiques* Dans l'essai clinique associant Daklinza au sofosbuvir avec ou sans ribavirine, un patient a présenté une diminution d'hémoglobine de Grade 3 ; ce patient était dans le groupe de traitement de la ribavirine. Les anomalies biologiques parmi les patients traités par Daklinza, le peg-interféron alfa et la ribavirine étaient similaires à celles des patients traités par placebo, le peg-interféron et la ribavirine. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de Daklinza chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance Eurostation II Place Victor Horta 40, boîte 40. B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge UB8 1DH Royaume-Uni. **Représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:** BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM N.V. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/939/003-EU/1/14/939/004. Médicament sous prescription médicale. Date de création: Septembre 2014.



WITH DAKLINZA®, THE FIRST NS5A INHIBITOR AS YOUR ALLY, YOU CAN ACHIEVE CURE*...





- For the majority of your HCV patients, including those with high unmet needs such as **GENOTYPE 3**[1,2]
- Thanks to a potent, multi genotypic activity[1,2]
- In an all-oral, Interferon-free, combination[1,2]

1. Daklinza® (daclatasvir) Summary of Product Characteristics. [insert local details] Bristol-Myers Squibb Company; March 2014. **2.** Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M *et al.* Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370:211-221. **3.** EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;60:392-420. **4.** Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, *et al.* A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology.* 2010;139:1593-1601.



ME 1392BE15PR01789

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 du RCP pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Bretaris Genuair 322 microgrammes poudre pour inhalation. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque dose délivrée (la dose délivrée à l'embout buccal) contient 375 µg de bromure d'aclidinium (soit 322 µg d'aclidinium) correspondant à une dose mesurée de 400 µg de bromure d'aclidinium (soit 343 µg d'aclidinium). Excipient(s) à effet notoire: chaque dose mesurée contient 12,6 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Poudre pour inhalation. Poudre blanche ou quasi-blanche dans un inhalateur blanc avec un compteur de doses délivrées intégré et un bouton d'administration vert. **DONNEES CLINIQUES: Indications thérapeutiques:** Bretaris Genuair est indiqué comme traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). **Posologie et mode d'administration: Posologie:** La dose recommandée est l'inhalation de 322 µg d'aclidinium deux fois par jour. En cas d'oubli d'une prise, la dose suivante doit être administrée dès que possible sauf si l'heure de la dose suivante est proche, auquel cas il n'est pas nécessaire d'administrer la dose oubliée. ***Population âgée:*** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP). ***Insuffisance rénale:*** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients insuffisants rénaux (voir la rubrique 5.2 du RCP). ***Insuffisance hépatique:*** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients insuffisants hépatiques (voir la rubrique 5.2 du RCP). ***Population pédiatrique:*** Il n'y a pas d'utilisation de Bretaris Genuair chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) dans l'indication de BPCO. **Mode d'administration:** Voie inhalée. Les patients doivent recevoir des instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif (voir RCP: Instructions d'utilisation). **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité au bromure d'aclidinium, à l'atropine ou à ses dérivés, y compris l'ipratropium, l'oxitropium ou le tiotropium, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. du RCP. **EFFETS INDESIRABLES:** Synthèse du profil de tolérance: les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec Bretaris Genuair sont les céphalées (6,6 %) et les nasopharyngites (5,5 %). Synthèse des effets indésirables: les fréquences attribuées aux effets indésirables dont la liste figure ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence bruts des effets indésirables (c'est-à-dire les événements attribués à Bretaris Genuair) observés avec Bretaris Genuair 322 µg (636 patients) dans l'analyse groupée des données issues des essais cliniques randomisés contrôlés contre placebo, l'un d'une durée de six mois et les deux autres d'une durée de trois mois. La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante: très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100 à<1/10); peu fréquent (≥1/1 000 à<1/100); rare (≥1/10 000 à<1/1 000); très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). ***Classe de systèmes d'organes: Infections et infestations:*** *Sinusite:* fréquent. *Nasopharyngite:* fréquent. ***Affections du système immunitaire:*** *Hypersensibilité:* rare. *Oedème de Quincke:* fréquence indéterminée. ***Troubles du système nerveux:*** *Céphalée:* fréquent. *Vertiges:* peu fréquent. ***Troubles oculaires:*** *Vision trouble:* peu fréquent. ***Troubles cardiaques:*** *Tachycardie:* peu fréquent. *Palpitations:* peu fréquent. ***Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux:*** *Toux:* fréquent. *Dysphonie:* peu fréquent. ***Troubles gastro-intestinaux:*** *Diarrhée:* fréquent. *Nausées*:* fréquent. *Sécheresse buccale:* peu fréquent. *Stomatite:* peu fréquent. ***Affections de la peau et du tissus sous-cutané:*** *Éruption cutanée:* peu fréquent. *Prurit:* peu fréquent. ***Troubles rénaux et des voies urinaires:*** *Rétention urinaire:* peu fréquent. **L'incidence des nausées lors des essais cliniques était moins élevée pour l'aclidinium que pour le placebo (43,9 par rapport à 48,3 par 1000 années-patients respectivement).* Déclaration des effets indésirables suspectés: la déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be et au Luxembourg via la Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **MODE DE DELIVRANCE:** médicament soumis à la prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suède. Représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: Menarini Benelux NV/SA, Belgicastraat 4, B-1930 – Zaventem, Tél: + 32 (0)2 721 45 45. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/12/781/001, EU/1/12/781/002, EU/1/12/781/003. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:** Date de première autorisation: 20 juillet 2012. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 27/04/2015.



Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (http://www.ema.europa.eu).

Ceci est la version courte du RCP. Les rubriques ne sont pas reprises dans leur intégralité. Pour avoir plus d'informations, se référer à la version complète.

MENARINI

BR0036 FR – 01.06.15

[1] www.goldcopd.org: Recommended first choice for patients in group B,C,D: Long-acting anticholinergic (among other drugs)
[2] RCP Bretaris Genuair, 04/2015
* vs. placebo

Edito



Il y a toujours un peu partout
Des feux illuminant la terre
Ça va
Les hommes s'amusent comme des fous
Aux dangereux jeux de la guerre
Ça va

(...)

L'Europe répète l'Avare
Dans un décor de mil neuf cent
Ça fait des morts d'inanition
Et l'inanition des nations
Ça va

(...)

Jacques Brel, *Le diable,* 1954.

Torpeurs estivales

Comme beaucoup d'entre vous, l'équipe de Semper Luxembourg marque une pause. Le temps pour chacun de prendre une respiration - voire de reculer pour mieux bondir sur de nouveaux projets. Le temps souvent de retrouver ses proches et de faire, parfois, le ménage dans ses priorités et ses propres angoisses. Dans ces moments, il arrive que des litanies s'imposent, lancinantes, tels ces couplets tellement d'actualité du Grand Jacques.

Dans les semaines à venir, certains s'envoleront vers des horizons lointains. Certains, peut-être, décideront de soutenir des étudiants pas tout à fait relaxés de leurs peines. D'autres, enfin, rendront visite à leur famille, aux quatre coins du globe, cosmopolitisme luxembourgeois oblige. Quelques-uns, même, nous le savons, prendront la décision de ne pas se coucher. D'apporter leur secours, ou simplement de ne pas fuir des destinations frappées par l'ignominie.

Ceux-là, en n'abandonnant pas nos amis de Tunisie et des autres régions meurtries, rachètent une part des responsabilités de l'Occident dans les déséquilibres qui embrasent le monde.

Ceux-là font aussi le choix de « vivre debout et en mouvement », comme nous exhortait Brel.

Fixons le même horizon, tête haute.

Dr Eric Mertens

Colophon en page 65

TRIPLIXAM®

COVERAM®

COVERSYL® PLUS

COVERSYL®



LU 15 PC C1 BI PR GS – Approval date of the medical information : 29/08/2014

Dans ce numéro







Retrouvez sur www.mediquality.lu
- notre dernier numéro en ligne;
- les anciens numéros en téléchargement;
- l'agenda des événements médicaux luxembourgeois;
- l'actu socio-professionnelle Semper Luxembourg

En bref

Les plaintes fonctionnelles à l'adolescence

Le Dr Marianne Caflisch, médecin adjointe et responsable de la consultation des adolescents au service de pédiatrie générale des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) était l'invitée de la Société Luxembourgeoise de Pédiatrie. Elle a abordé les plaintes fonctionnelles à l'adolescence lors d'une conférence qui s'est tenue ce 12 juin 2015 à la KannerKlinik (CHL).



15-17

54-56



Experts du mois Démarche qualité à l'officine

Nous rencontrons ce mois-ci Monique Lorang, pharmacienne titulaire de la Uelzechtdallapdikt Hesper, et son collègue Akram Barrak, qui a réfléchi avec elle à une solution pour appréhender à l'échelle d'une officine une donnée à première vue anodine, que Monique Lorang résume en une formule lapidaire: «*Rien ne ressemble plus à une poudre blanche qu'une autre poudre blanche.*»

Les médecins des pauvres du Luxembourg



Très tôt un de nos médecins de campagne sollicita la création du poste de médecin des pauvres: en 1787 le docteur Jacques VOGEL demanda sa nomination comme «physicien des pauvres» de la ville de Vianden - en vain, puisque ce poste ne fut pas créé de son vivant! L'attitude des autorités changea avec la réforme de 1841.

24-32

Les Thermes marins de Saint-Malo

Qu'on s'y rende pour braver le stress, apaiser des tensions, se ressourcer ou pour soulager des pathologies articulaires et musculaires, il y a toujours une bonne raison de se faire du bien aux Thermes marins du Grand Hôtel de Saint-Malo. Cet établissement historique fraichement rénové peut en effet se targuer de plus de 50 ans d'expertise au service du bien-être et de la santé. Semper a testé, il y a peu, une cure mer et remise en forme – lâcher-prise assuré ! On respire pleinement la vie. L'été sera zen.



58-60

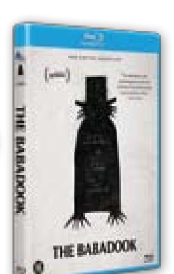
AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

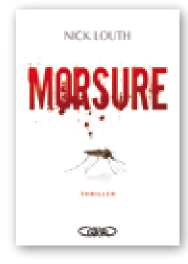
Concours

Semper Luxembourg vous offre des *coffrets 4 CD Reine Elisabeth* violon 2015, des exemplaires du DVD *The Babadook*, un film de Jennifer Kent, des exemplaires du livre *Morsure*, de Nick Louth et des exemplaires du livre *Il était une fois dans le métro*, de Karen Merran.

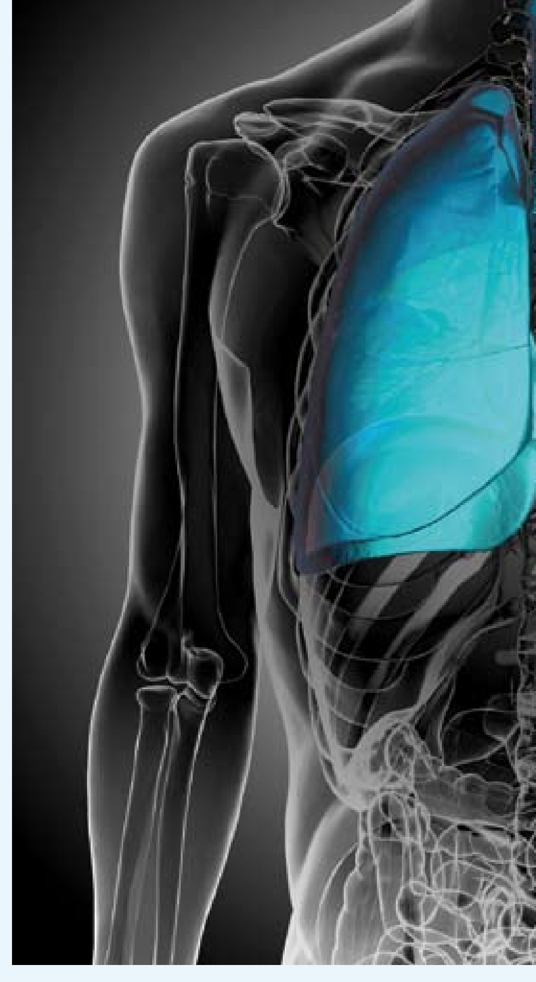


62-63









Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI): nouvelles données sur le nintedanib

C'est lors de la conférence 2015 de l'American thoracic Society (ATS) qui s'est tenue à Denver aux États-Unis, qu'ont été présentées de nouvelles données à long terme sur le nintedanib (OFEV®), médicament remboursé au Luxembourg depuis le 1er juillet pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

La FPI est une maladie pulmonaire invalidante et mortelle dont la survie médiane est de 2-3 ans après le diagnostic. Dr Bondue, Pr De Vuyst (Hôpital Erasme): «*Les patients souffrant de FPI doivent prendre un traitement à vie pour maîtriser cette maladie évolutive et potentiellement mortelle. Il est important d'évaluer et de continuer à surveiller l'efficacité et la sécurité de l'OFEV® chez ces patients. Les données de la dernière étude publiée sur l'OFEV renforcent les éléments de preuve établissant l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'OFEV®. Il s'agit d'une avancée significative dans la prise en charge de cette affection.*»

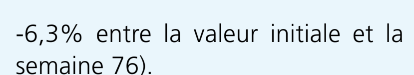
LA MOLÉCULE

Le nintedanib® est un inhibiteur de la tyrosine kinase développé par Boehringer Ingelheim. L'OFEV®, à raison d'une gélule deux fois par jour, ralentit la progression de la maladie en réduisant de 50% le déclin de la fonction pulmonaire chez un large spectre de patients atteints de FPI. Cela inclut les patients à un stade précoce de la maladie (capacité vitale forcée (CVF) >90% de la valeur prédite), ceux qui présentent une fibrose radiographique limitée (absence de «nids d'abeilles») sur la tomodensitométrie haute résolution (TDM-HR) et ceux qui présentent un emphysème. Seul le nintedanib® réduit les exacerbations aigües confirmées de la FPI‡ de 68 %.

Les nouvelles analyses descriptives sur le traitement à long-terme par nintedanib® dans l'essai de phase II TOMORROW (NCT01170065, résumé n°A1019) ont été présentées lors de cette conférence. Après les 52 semaines de la phase de traitement contrôlée contre placebo de l'étude (période 1), les patients ont eu la possibilité de continuer le traitement en aveugle (période 2) jusqu'à ce que les derniers patients aient terminé la période de traitement de 52 semaines.

Dans l'ensemble, les analyses sur les deux périodes ont montré:

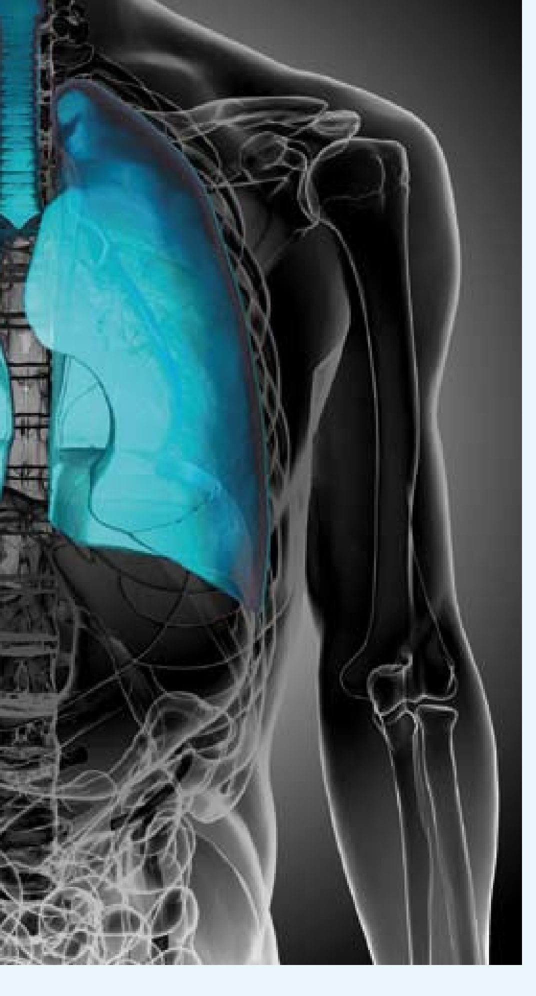
- L'évolution moyenne observée du déclin de la capacité vitale forcée (CVF), ou volume maximum d'air expulsé après une inspiration complète (une mesure de la progression de la FPI), était systématiquement plus faible dans le groupe nintedanib® 150 mg 2x/jour par rapport au groupe de comparaison (-3,1% vs. -6,3% entre la valeur initiale et la semaine 76).



- Une plus faible proportion de patients dans le groupe nintedanib® 150 mg 2x/jour par rapport au groupe de comparaison a connu au moins 1 exacerbation aigüe de la FPI (une aggravation soudaine et grave de la FPI) (4,7 % vs. 19,5 % des patients).
- La sécurité et la tolérance du nintedanib 150 mg 2x/jour étaient similaires en période 1 et en période 2.

Pas si rare

La FPI touche pas moins de 14 à 43 personnes sur 100 000 dans le monde, généralement après 50 ans. Dr Martin Kolb, directeur de recherche du service de médecine respiratoire de l' Université de médecine McMaster au Canada: "*Les données uniques issues des analyses post-hoc des sous-groupes des essais cliniques INPULSIS® combinés ont montré l'effet systématique de l'OFEV® chez des patients à différents stades d'altération de la fonction pulmonaire et des patients présentant*



A retenir

OFEV®(nintedanib®) est remboursé au Luxembourg depuis le 1er juillet pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).
Le rôle du nintedanib® dans le ralentissement de la progression de la maladie a été maintenu jusqu'à 76 semaines dans le cadre de l'essai TOMORROW.
Le traitement à long terme par nintedanib® dans l'extension de l'étude INPULSIS®-ON confirme un profil de sécurité et de tolérance acceptables sur une durée de 33 mois.
Les analyses combinées confirment l'efficacité du nintedanib® chez des patients présentant une FPI à un stade précoce (capacité vitale forcée (CVF) > 90 % de la valeur théorique à l'état initial).
Le nintedanib® est le premier traitement ciblé contre la FPI qui prouve systématiquement son efficacité dans deux études de phase III de modèle identique, et les analyses combinées à long terme confirment et renforcent sa valeur pour les patients atteints de FPI.

différents schémas radiologiques lors des tests d'imagerie initiaux (absence de «nids d'abeille» et biopsie pulmonaire ne confirmant pas le diagnostic vs. présence de «nids d'abeille» et/ou biopsie confirmant le diagnostic). Les résultats présentés soulignent l'importance de la détection précoce et du traitement rapide des patients présentant une FPI. En outre, les données présentées lors de la conférence concernent un large spectre de patients représentatifs des patients rencontrés en pratique clinique.»

Lors d'une analyse post-hoc des essais INPULSIS®, le nintedanib® a montré un effet systématique sur la réduction de la vitesse annuelle de déclin de la CVF, une mesure de progression de la maladie, quel que soit le degré d'altération de la fonction pulmonaire des patients (c.à.d. CVF > 90 % de la valeur théorique ou ≤ 90% de la valeur théorique). Les patients à un stade précoce de la maladie ont bénéficié du traitement par nintedanib® de la même manière que les patients à un stade plus avancé de la maladie.

Autres données

Deux autres résumés d'étude ont été présentés lors de la conférence, comprenant:

- Une analyse de l'extension en ouvert de la phase III des essais INPULSIS® – INPULSIS®-ON (NCT01619085; résumé n°A1020) qui a confirmé le profil de sécurité et de tolérance acceptables du nintedanib® chez des patients exposés au nintedanib® pour une durée allant jusqu'à 33 mois.
- Une analyse post-hoc des essais INPULSIS (NCT01335464 et NCT01335477; résumé n°A1022), qui a montré l'effet systématique de nintedanib® sur la réduction de la vitesse annuelle de déclin de la CVF, une mesure de la progression de la maladie, chez des patients présentant différents schémas radiologiques initiaux, à la condition qu'ils remplissent les critères de diagnostic de la FPI nécessaires pour participer à l'essai.

Principaux résultats

- Le nintedanib® a ralenti la progression de la maladie en cas de FPI en réduisant le déclin annuel de la fonction pulmonaire de 50% par rapport aux patients sous placebo.
- Le nintedanib® a réduit de manière significative le risque d'exacerbations aigües confirmées‡ de 68 % dans l'ensemble des données combinées.
- Le nintedanib® a montré un avantage significatif par rapport au placebo du point de vue de la modification du score total au SGRQ dans INPULSIS®-2 mais pas de différence significative entre les deux groupes dans INPULSIS®-1.

Source:
Communiqué des laboratoires Boehringer Ingelheim

Références:
RCP Ofev®, présentations ATS 2015 et références fournies, dont:
• Richeldi L, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med. 2014;370:2071-82.
• Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. Ann Intern Med. 2001;134:136-51.
• Hilberg F, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. Cancer Res. 2008;68:4774-4782.



Bandagistes-orthopédistes versus pharmaciens

Au Grand-Duché, les soins orthopédiques sont bien remboursés pour les patients. Mais ils coûtent anormalement cher à la C.N.S. En cause: des interventions largement insuffisantes en pharmacie, et un système de remboursement déséquilibré au seul bénéfice des bandagistes-orthopédistes. La société OrthoMedix essaie de faire bouger les choses depuis près d'une année. Nous faisons le point avec son General Manager, Fabian Hirtz.

Implantée à Rodange depuis 2014, OrthoMedix est active sur les marchés belge, français et luxembourgeois. Un de ses axes d'activité majeurs est l'orthopédie et la traumatologie de l'appareil locomoteur, avec des produits de haute technologie à destination de la chirurgie (implants et substituts osseux, notamment), mais aussi des attelles et orthèses orthopédiques. C'est à ce titre que la société a introduit en 2014 un dossier auprès de la CNS.

Un système violé et tronqué

Dans ce dossier que l'on peut qualifier de tendu (le mot est faible), OrthoMedix dénonce une série de failles du système de remboursement auprès des artisans orthopédistes. En cause: un remboursement basé sur une liste tarifaire, octroyant une supplémentation de 90% sur la base de cette liste aux bandagistes-orthopédistes. En d'autres termes, explique Fabian Hirtz, *«plus cher est le produit, plus le bandagiste-orthopédiste s'enrichit - tandis que le patient et la CNS sont appauvris»*. Et ce alors que 80% des produits sont préfabriqués, et ne nécessitent donc pas de main d'oeuvre.

Mais il y a pire, selon le patron d'OrthoMedix: la pratique courante consisterait, dans le secteur de la bandagisterie-orthopédie, à *«encourager la fourniture de listes tarifaires élevées de la part des fournisseurs, pour récupérer ensuite d'importantes ristournes sur chiffre d'affaire»*. En clair: selon Fabian Hirtz, les bandagistes-orthopédistes se font rembourser par la CNS sur la base de factures gonflées artificiellement. Ou, pour reprendre la formule utilisée par la société, *«traient la CNS comme une vache à lait»*. Et le système paraît juteux au vu du nombre de bandagistes-orthopédistes, relativement restreint en comparaison de la population résidente.

Un pays modèle: la Suisse

En matière de soins de santé, il est toujours intéressant de s'intéresser aux modèles existant dans les différents pays. Et, estime Fabian Hirtz, la Suisse a montré que si l'on pluralise et améliore l'accès au remboursement, on potentialise l'utilisation de celui-ci à bon escient. De plus on responsabilise tous les acteurs intervenant dans les protocoles de soins et on tende à rendre les patients plus autonomes dans leur approche thérapeutique.

Et pour pluraliser l'accès aux soins de bandagisterie, le dossier remis à la CNS propose des adaptations qui pourraient mieux répartir les droits à

Fabian Hirtz: *«Les bandagistes-orthopédistes se font rembourser par la CNS sur la base de factures gonflées artificiellement.»*

la couverture sociale:
1. conférer davantage de compétences aux pharmaciens;
2. mieux rembourser les patients en pharmacie;
3. modifier le système actuel de remboursement en bandagisterie-orthopédie.

Pharmaciens: disponibles, compétents et de proximité

Les avantages d'une plus grande implication des pharmaciens seraient multiples. A commencer par l'accès, bien plus aisé pour les patients situés loin des grands centres, sans compter le fait que les pharmaciens assurent un service de garde. Mais la voie du pharmacien permettrait aussi de faire le tri des patients, et d'éviter un surdiagnostic pour des pathologies bénignes, avec recours pour des incidents bénins aux urgences ou à l'imagerie.
Enfin, les anomalies de remboursement sont pointées du doigt. Ainsi, actuellement, en compression veineuse, des produits identiques font l'objet de remboursements différents dans les deux filières. Pour la société, qui sait de quoi elle parle, le remboursement forfaitaire actuel est suffisant en pharmacie pour les pathologies dorsales/abdominales, les épidondylites ou les cervicalgies, mais insuffisant pour les pathologies de la cheville, du genou, du poignet ou de l'épaule. Rien d'étonnant, dans ces conditions, que 75% des premières visites de patients sont renvoyées vers les bandagistes-orthopédistes.
Or, estime OrthoMedix, dans un schéma idéal, le bandagiste-orthopédiste ne devrait être indiqué que pour l'orthopédie sur mesure et manufacturière, la pharmacie étant le lieu de délivrance idéal pour les supports orthopédiques *«prêts à porter»*. OrthoMedix va d'ailleurs plus loin dans sa démarche, en proposant aux officines des formations officielles et certifiées, parallèlement à une information scientifique au corps médical, de manière à mettre en place les moyens d'un véritable filtrage des patients en première ligne (urgences, polycliniques ou médecine générale). ■


De gauche à droite: Christophe Chillotti, business developper, Gwennaelle Petit, kinésithérapeute et délégué médicale, et Fabian Hirtz, general manager.

Dr E. Mertens
d'après un entretien
avec Fabian Hirtz,
General Manager d'OrthoMedix

Le Centre Antipoisons Belge,
au service des Luxembourgeois



La Belgique et le Grand-Duché de Luxembourg collaborent une nouvelle fois. En jeu, cette fois-ci: la mise à disposition des services du Centre Antipoisons Belge pour les citoyens luxembourgeois. L'accord de coopération a été signé le 2 juin 2015, en présence des ministres belge et luxembourgeoise de la Santé publique, Maggie De Block et Lydia Mutsch.

Céline Buldgen

Situé à Bruxelles, le Centre Antipoisons Belge est aujourd'hui aisément accessible aux citoyens et médecins luxembourgeois. En cas d'urgence sanitaire, il suffit simplement de composer le numéro gratuit **8002-5500**. En 2014, 54 207 appels furent traités par le Centre Antipoisons Belge. Et parmi ceux-ci, 140 appels émanaient de médecins luxembourgeois. Selon les estimations, près de 2 500 appels par année pourraient désormais provenir du territoire du Grand-Duché.

La directive européenne UE 1272/2008 exige que tout État membre de l'Union européenne puisse disposer d'un Centre Antipoisons au sein de son territoire national. Or, cette requête s'est avérée extrêmement difficile à mettre en place au Luxembourg. Comme le précise Lydia Mutsch: «*la taille réduite du pays empêcherait le fonctionnement d'un tel centre 24h sur 24h, en sachant qu'il serait difficile de collecter la somme de renseignements nécessaires, pour rendre opérationnel un Centre Antipoisons Luxembourgeois.*» La collaboration entre les deux pays était donc indispensable.

Concrètement, le Centre Antipoisons Belge offrira les services suivants:
- Une prise en charge des appels téléphoniques concernant les empoisonnements provenant des professionnels médicaux et/ou de la population du Grand-Duché du Luxembourg;
- Une tenue à jour des données relatives aux médicaments, mélanges dangereux, produits phytopharmaceutiques et biocides présents sur le marché du Grand-Duché du Luxembourg. Les ministères luxembourgeois de la Santé et de l'Environnement fourniront ces informations au centre belge;
- Le Centre antipoisons Belge est désigné comme organisme chargé de recevoir les informations spécifiques concernant la santé au sens de l'article 45 du règlement européen UE 1272/2008.

A noter également que le Centre Antipoisons Belge tiendra à jour une liste de quels antidotes ou contrepoisons sont disponibles dans quels hôpitaux luxembourgeois. ■

Source : http://www.sante.public.lu

Pour cette aide, le Luxembourg a versé 198 000 euros au Centre Antipoisons Belge. La convention a été signée pour une durée de 5 ans, et est renouvelable, uniquement en cas d'accord des deux parties.



Les plaintes fonctionnelles **à l'adolescence**

Le Dr Marianne Caflisch, médecin adjointe et responsable de la consultation des adolescents au service de pédiatrie générale des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) était l'invitée de la Société Luxembourgeoise de Pédiatrie. Elle a abordé les plaintes fonctionnelles à l'adolescence lors d'une conférence qui s'est tenue ce 12 juin 2015 à la KannerKlinik (CHL). Aperçu.

Céline Buldgen

Constats

Les plaintes fonctionnelles se déclinent sous différentes appellations: somatisation, troubles somatoformes, symptômes flous, plaintes psychosomatiques… Le Dr Marianne Caflisch explique: «*Ces manifestations sont ressenties par le patient comme étant des maladies réelles, et pour lesquelles la médecine ne peut rapporter à une pathologie organique. Les plaintes fonctionnelles sont fréquentes, généralement transitoires, et parfois chroniques. Selon une grande étude suisse «SMASH 2002», réalisée sur plus de 10 000 adolescents au sein de la population générale, des plaintes physiques concernent principalement les filles, avec une prédominance pour les céphalées, les dorsalgies, les maux de ventre, les douleurs articulaires, les troubles du sommeil et l'acné.*»

Une étude en milieu hospitalier datant de 2003 montre qu'on retrouve ces symptômes flous chez les adolescents sous forme de douleurs abdominales, maux de tête, fatigue chronique, vertiges, malaises et céphalées. «*Je suis convaincue que si nous réalisions une étude identique à l'heure actuelle, nous retrouverions davantage de fatigue chronique et de malaises au sein de la population adolescente analysée. Cette étude a mis en exergue un élément intéressant: 30% des adolescents présentaient un minimum de trois plaintes*», indique le Dr Marianne Caflisch.

Une étude effectuée dans un service de pédiatrie générale à Paris, dans lequelle travaillait le Dr Marianne Caflisch a montré que sur 500 jeunes patients hospitalisés pour maladie chronique, obésité, anorexie mentale, tentative de suicide… les patients obèses se plaignaient le moins de plaintes physiques, alors que 75% des adolescents, ayant fait une tentative de suicide, exprimaient une accumulation de plaintes (céphalées, troubles du sommeil…).



«Donnez-vous du temps, et surtout offrez du temps aux adolescents afin qu'ils puissent agir activement sur leurs symptômes.»
Dr Marianne Caflisch

Démarche clinique

Le Dr Marianne Caflisch insiste: «*La démarche médicale face aux plaintes fonctionnelles d'un adolescent doit rester clinique. D'une part, il faut toujours garder à l'esprit la possibilité d'une pathologie organique sans multiplier les examens complémentaires. D'autre part, il ne s'agit pas d'un diagnostic d'exclusion.*»

Une anamnèse approfondie doit inclure une description de l'épisode, des prodromes ou encore des facteurs déclencheurs. Il faut aussi rechercher certains paramètres psycho-sociaux, même si il est préférable que cette démarche ne soit pas effectuée initialement. «*À partir du moment où les parents et l'enfant sentent que l'on essaye d'expliquer leurs symptômes par des facteurs psychosociaux, ils ont l'impression d'être incompris. Dès lors, ils se «ferment» à tout échange verbal. Par conséquent, le médecin doit se donner du temps avant d'aborder les facteurs précipitants (les stresseurs) avec les personnes concernées*», souligne le Dr Marianne Caflisch. «*Il doit se poser la question de savoir pourquoi la maladie se déclenche à ce moment précis. C'est pourquoi, la période entourant l'apparition du symptôme doit être investiguée dans le cercle familial: une maladie chronique, un alcoolisme, un décès, un déracinement culturel…*», ajoute-t-elle.

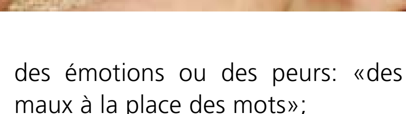
Pour terminer, des examens complémentaires pourront être réalisés: bilan sanguin, examens radiologiques, ECG et EEG. Par exemple, en cas de malaises, d'origine indéterminée (syncope vasovagale ou cardiaque), le screening s'appuiera sur une anamnèse positive pour des syncopes à l'exercice, une anamnèse familiale positive, un examen pathologique clinique et/ou un ECG pathologique.

Compréhension des plaintes

La somatisation peut être comprise comme:

- Une façon pour l'adolescent de communiquer ses craintes. Le symptôme physique remplace ainsi l'expression



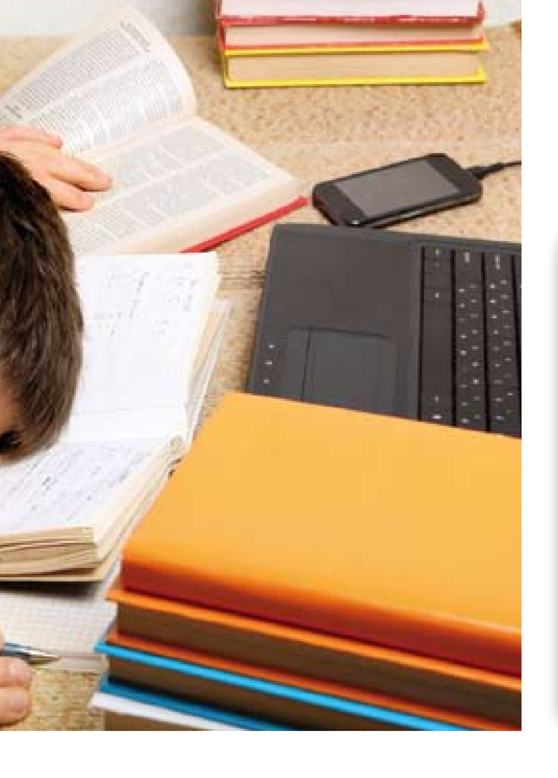


  des émotions ou des peurs: «des maux à la place des mots»;
- Un agenda caché: derrière les symptômes, il y a bien une (ou des) cause(s) sous-jacente(s);
- Un langage culturel parlé en famille.

D'après la théorie de P. Marty sur la pensée opératoire (Ecole psychosomatique de Paris), «*L'organisation psychique est caractérisée par une pensée centrée sur l'immédiat, le concret et la description du symptôme. Le patient parait incapable d'évoquer son histoire personnelle, il semble coupé de son inconscient, de sa vie fantasmatique, il a une difficulté à mobiliser*

POSTURAL ORTHOSTATIC TACHYCARDIA SYNDROME (POTS)

Ce type de syndrome est de plus en plus décrit chez les adolescents, davantage chez les garçons que les filles. C'est une condition de dysautonomie, et plus précisément d'intolérance orthostatique. En effet, un changement de la position allongée à la verticale provoque ce syndrome. Le syndrome de POTS montre une tachycardie prolongée sans activité physique associée, avec une diminution du débit sanguin au niveau cérébral. La tachycardie posturale est supérieure à 120 bpm, avec une augmentation supérieure ou égale à 30 bpm après 5 minutes en position debout.
Une alimentation riche en sel, avec parfois l'administration de minéraux-corticoïdes est proposée aux adolescents porteurs de ce syndrome. Si la gêne persiste, des bas de contention et la pratique d'un sport leur sont recommandés.



POURQUOI PROPOSER UNE PRISE EN CHARGE ?

Des études scientifiques démontrent qu'à l'âge adulte, les patients ayant souffert de somatisation à l'adolescence ont une prévalence augmentée pour:
– Les troubles obsessionnels compulsifs;
– La dépression;
– La somatisation chronique;
– Les troubles anxio-dépressifs;
– Les troubles de la personnalité.
On peut donc affirmer que la somatisation est un signe précoce d'une souffrance psychique, qui risque de s'aggraver.

et exprimer ses affects, à élaborer les conflits ou à les refouler. Les défenses sont débordées, la pensée opératoire augmente. Il y a un effort d'adaptation pour retrouver un équilibre antérieur, et les symptômes physiques en font partie.»

«Dans la majorité des cas, les symptômes apparaissent au moment d'une impasse développementale. Celle-ci peut être non évidente au début. La somatisation devient pathologique lorsqu'elle interfère dans le fonctionnement de l'adolescent et qu'elle perdure. Bien souvent, des troubles somatoformes chez l'adolescent(e), sont associés à de la fatigue, une dépression et des troubles du sommeil. C'est en quelque sorte une spirale infernale… avec souvent l'apparition d'un absentéisme scolaire», indique le Dr Marianne Caflisch.

Quelle prise en charge proposer?

Face aux plaintes fonctionnelles à l'adolescence, des solutions existent:

- Reconnaître la souffrance de l'adolescent(e);
- Exclure une cause organique;
- Eviter le diagnostic par exclusion et centrer le diagnostic sur les aspects fonctionnels;
- Rassurer le patient et l'entourage sans vouloir les convaincre;
- Décrire la normalité;
- Expliquer les symptômes par le biais de fiches thématiques et de photos illustratives;
- Pouvoir entendre les demandes parentales qui sont parfois excessives, sans forcément vouloir agir à tout prix.

«Le décrochage scolaire de ces adolescents est très inquiétant. En particulier, pour l'aspect social qu'apporte la scolarité.»
Dr Marianne Caflisch

Le Dr Marianne Caflisch propose d'autres recommandations pour la prise en charge des plaintes fonctionnelles:

- Fixer un plan de prise en charge avec des consultations régulières auprès d'un même médecin et éviter les consultations en urgence;
- Evoquer la dimension affective, émotionnelle, de stress dès le début de l'évaluation;
- Travailler les liens entre l'histoire personnelle et les symptômes;
- Être attentif aux bénéfices secondaires pour l'enfant, ou l'enfant et le parent;
- Introduire des carnets d'auto-évaluation;
- Eviter la chronicisation des plaintes fonctionnelles;
- Permettre une porte de sortie honorable à l'adolescent(e): traitement de magnésium, séances de physiothérapie, examens complémentaires…;
- Travailler avec les résistances du patient et de sa famille;
- Travailler avec ses propres limites en les signalant au patient;
- Travailler en réseau.

«Adresser l'adolescent à un pédopsychiatre peut être nécessaire. Dans ce cas, la prise en charge bifocale (pédiatre/psychothérapeute) sera privilégiée.»

«Le psychologue pourra ainsi évaluer les conséquences psychologiques des symptômes somatiques et donner son avis sur le suivi global du patient. Sans oublier que l'administration d'un traitement antidépresseur peut parfois soulager certains adolescents», note le Dr Marianne Caflisch. ■

Source: Présentation visuelle du Dr Marianne Caflisch.

Hypertension artérielle résistante

Ce 10 juin, le Docteur Louis Boisanté était l'orateur invité par l'AEPU (Association d'Enseignement Post-Universitaire) pour faire le point sur une question souvent difficile en médecine générale, à savoir l'hypertension artérielle résistante. Un diagnostic que l'on ne peut poser qu'après une sérieuse introspection thérapeutique.



L'hypertension artérielle résistante est «un sujet à la fois simple et compliqué», précise d'emblée le Dr Boisanté, qui profite de l'occasion pour rappeler la signification des classes de recommandations et les niveaux d'évidence qui accompagnent les guidelines mais dont on oublie parfois de tenir compte (voir encadré).

De quoi parlons-nous?

Pour considérer que l'on a affaire à une hypertension artérielle résistante, trois conditions doivent être remplies. Premièrement, l'incapacité à atteindre les valeurs tensionnelles cibles, c'est-à-dire l'incapacité à atteindre le but du traitement. La deuxième condition est que les patients soient compliants et respectent les recommandations d'hygiène de vie qui lui sont prodiguées. Cette compliance est évidemment un élément important du dialogue et de la prise en charge du malade. Enfin, la troisième condition pour que l'on puisse parler d'hypertension artérielle résistante est que le patient soit traité de façon optimale par trois médicaments de classe thérapeutique différente, dont un diurétique, et ce à des doses optimales (c'est-à-dire au moins 50% de la dose maximale).

Bonnes pratiques au cabinet

En ce qui concerne la mesure de la pression artérielle, le Dr Boisanté rappelle qu'en consultation la mesure doit être effectuée après 3 à 5 minutes de repos, à deux reprises au moins, et au moyen d'un manchon adapté à hauteur du coeur. Lors de la première consultation, on mesurera toujours la pression aux deux bras, et chez le patient âgé on procèdera à une mesure couché et assis.
A noter qu'en cas de fibrillation auriculaire, la pression variera selon la durée de la diastole. Il faudra donc tout particulièrement en ce cas effectuer plusieurs mesures et estimer la moyenne.

Classes de recommandations
Classe I - accord général
Classe II - divergence d'opinion
IIa - doit être envisagé
IIb - peut être envisagé
Classe III - n'est pas recommandé

Niveaux d'évidence
A - multiples études randomisées
B - une étude randomisée
C - avis d'expert ou petites études

Et la mesure ambulatoire?

Complément de la mesure au cabinet, la mesure ambulatoire a plusieurs atouts. S'effectuant dans l'environnement habituel du patient, elle permet de supprimer le stress de la consultation (blouse blanche) et de détecter les hypertensions masquées. Deux techniques existent: l'auto-mesure (peu coûteuse et permettant au patient de participer à l'évaluation de son hypertension) et le Holter de pression artérielle. A noter que ces mesures ambulatoires sont mieux corrélées avec le risque de survenue d'accidents cardiovasculaires.

Valeurs maximales de la pression artérielle normale chez l'adulte	
Au cabinet	140-90
Par auto-mesure	135-85
Par Holter tension	jour 135-85 nuit 120-70

Valeurs maximales de la pression artérielle normale chez le patient âgé			
Avant 80 ans	140-90		IA
Après 80 ans	en bonne santé	systolique < 140-150	IIB
	patient fragile	pas de règle	IC
Si traitement bien toléré: poursuivre au-delà de 80 ans			IIA

Cas particuliers	
Le jeune adulte	
< ou = 140/90 surtout en présence de facteurs de risque	
si HTA blouse blanche: conseils simples	
La femme	
éviter l'hormonothérapie oestrogénique	IIIA
femme enceinte: traiter si P.A. > 160-110	IC
risque de grossesse: éviter IEC et sartans	IIIC
Le diabétique	
même limite systolique: > 140 mm Hg	IA
diastolique < 85 mm Hg	IA
pas de préférence sauf si protéinurie: bloqueurs du système résine-angiotensine	IA
pas d'utilisation simultanée de 2 classes	IIIB

Qu'est-ce qu'un patient compliant?

Un patient compliant - le patient idéal du Dr Boisanté - est un patient qui adopte les changements de mode de vie (IA): restriction à 5-6 g de sel par jour, 20 à 30 g d'alcool par jour (10-20 chez la femme), consomme des fruits et légumes et limite sa consommation de graisses, atteint un BMI de 25 avec un tour de taille de 102/88, pratique une activité physique dynamique modérée pendant 30 minutes 5 jours sur 7, et accepte une aide à l'arrêt du tabac. Mais c'est aussi… un patient qui prend son traitement, ce qui dépend à la fois de son observance et de l'inertie thérapeutique du praticien. Il s'agit donc à la fois de séduire, de convaincre le patient, d'être à son écoute, et de réagir à temps lorsque les objectifs ne sont pas atteints.

Simplification

Nous avons évoqué plus haut la notion de traitement optimal (au moins 3 classes, dont un diurétique, et ce à doses optimales), mais, souligne le Dr Boisanté, «*le traitement doit néanmoins être simplifié au maximum: réduire le nombre de pilules (d'où l'intérêt des combinaisons), si possible opter pour une action prolongée, tout en veillant à maîtriser le coût*».

HAR: quelle prévalence?

Lorsque l'on respecte toutes ces conditions et que malgré tout l'hypertension n'est pas contrôlée, on peut parler d'hypertension artérielle résistante (HAR). La prévalence exacte est inconnue en raison du nombre de paramètres ingérables, mais on considère que 15% des patients ont - en apparence - une HAR. Cependant, une partie non négligeable est en fait une fausse HAR, de sorte que la prévalence probable tombe à moins de 10% si on élimine les cas de non compliance, mauvaise mesure, hypertension de la bouse blanche, etc.

Du bilan au traitement

Une fois le diagnostic posé, il est important de procéder à un bilan de l'atteinte des organes: hypertrophie des parois cardiaques (ECG, écho), rétinopathie (fond d'oeil), fonction rénale, atteinte vasculaire périphérique (doppler carotidien, mesure de l'indice bras-jambe).
Quant au traitement, il s'agit avant tout de «*sceller l'alliance entre le patient et le médecin*», insiste le Dr Boisanté. Ce n'est qu'une fois ce «*contrat*» passé avec le patient que l'on pourra arrêter les médicaments inefficaces et choisir un traitement, s'appuyant sur trois piliers: diurétique thiazidique, inhibiteur calcique et inhibiteur du système rénine-angiotensine (IEC ou sartan).
Si ce traitement est insuffisant à dose maximale, on peut associer un anti-aldostérone à faible dose, un diurétique de l'anse en cas d'insuffisance rénale, ou une autre classe telle que bêta-bloquant, alpha-bloquant ou antihypertenseur à action centrale.
Enfin, en dernier recours, les méthodes invasives peuvent être envisagées, comme la dénervation rénale ou la stimulation des barorécepteurs carotidiens. Mais, souligne le Dr Boisanté, «*par des opérateurs expérimentés, et au sein de centres de référence en hypertension*». ■

Dr Eric Mertens
d'après la présentation
du Dr Louis Boisanté

Étiologies à rechercher

- sténose de l'artère rénale (angio, IRM)
- maladies rénales (dysplasie, polykystose)
- phéochromocytome (biologie)
- hyperaldostéronisme primaire (jusqu'à 20% des HAR?)
- syndrome de Cushing
- syndrome d'apnée du sommeil (labo de sommeil)
- …iatrogène (médicamenteuse)

Causes médicamenteuses

- anti-inflammatoires non stéroïdiens
- corticoïdes et EPO
- cocaïne, amphétamines
- contraception orale
- cyclosporine, tacrolimus
- réglisse

Conférence organisée le 10 juin 2015 par l'AEPU, avec le soutien des laboratoires Servier
Informations: www.aepu.lu

Worldline

solutions adaptées, services personnalisés

Le leader européen de paiements et services transactionnels arrive au Luxembourg avec des offres inédites et un éventail de possibilités. Radu-Vasile Pop, Country Sales Manager, explique en quoi Worldline change la donne et peut répondre aux besoins spécifiques de chaque médecin, médecin-dentiste et pharmacien.



Worldline est présent en Europe depuis longtemps, pourquoi ouvrir un bureau au Luxembourg maintenant ?

Avec plus de 40 ans d'expérience, Worldline est le leader, en Europe, dans le secteur des paiements et des services transactionnels. Nous sommes ainsi présents depuis de nombreuses années dans la plupart des pays européens.

Notre objectif premier, en ouvrant un bureau au Luxembourg est la proximité. Nous sommes persuadés qu'en ayant une équipe locale nous pourrons encore mieux répondre aux demandes de chaque client, prendre en compte tous ses besoins et offrir les solutions les plus adaptées à son cas particulier. Nous proposons en effet un très grand choix de terminaux et de configurations différentes, ce qui permet aussi une personnalisation des services. Nous développons les terminaux nous-mêmes, nous proposons toujours des produits à la pointe de la technologie et en parfaite adéquation avec les exigences du



marché. Notre équipe locale a ainsi pour objectif de proposer à chaque client luxembourgeois la meilleure solution pour son activité.

Vous mentionnez les exigences du marché en pensant à vos outils multicanaux ?

Oui, mais pas uniquement. Il est évident qu'aujourd'hui, il faut adopter une approche multicanaux et offrir toutes les solutions qui existent en ce domaine, ce que nous faisons bien sûr. Toute personne veut pouvoir payer à travers un large éventail de canaux de paiement – par terminal, en ligne, par téléphone portable – mais le commerçant aussi à des exigences de mobilité et de fonctionnalité modulables.

Nous avons des solutions pour chaque cas de figure. Qu'il s'agisse d'un magasin, un cabinet ou au domicilie du patient, chacun a besoin de dispositifs différents, en plus de connexions fiables et sécurisées.

Pour les pharmaciens, Worldline offre également d'autres outils qui les aident dans la relation avec leurs clients, comme des cartes de fidélité ou des cartes cadeaux.

Nous pouvons aussi inclure des publicités sur les terminaux, proposer un écran couleur, y insérer une image et même, produire un sondage de satisfaction dessus.

Vous proposez également le service de conversion automatique des monnaies (DCC). En quoi est-ce un avantage ?

Dans le secteur médical, et en plus dans un pays comme le Luxembourg où la clientèle internationale est importante, la DCC (Dynamic Currency Conversion) est un vrai atout.

Le patient peut voir le montant qu'il doit payer converti en sa devise tout de suite et peut ainsi choisir s'il veut payer en euros ou avec la monnaie dont il a l'habitude.

Le médecin, médecin-dentiste ou pharmacien quant à lui reçoit toujours le paiement en euros sur son compte. Le taux de change est mis à jour plusieurs fois par jour et il reste compétitif sans rajouter des frais pour lui. En plus, la DDC est facile à activer et ne complique en rien la transaction.

Y a-t-il d'autres choses que vous proposez que les médecins, médecins-dentistes ou pharmaciens apprécient plus particulièrement ?

En plus de la location des terminaux de paiement, Worldline offre la possibilité de les acquérir, et c'est un investissement plus qu'intéressant, même à court terme. Cela donne aussi un choix supplémentaire à nos clients, ce qui demeure l'un de nos objectifs principaux. Nous nous adaptons toujours à la situation financière de chacun afin qu'il puisse faire des économies sans que cela se ressente sur la qualité des services.

Ajoutons qu'en plus du large choix de terminaux et de solutions adaptables, notre package de service et de support technique est intégré. Nos clients nous voient comme un partenaire fiable et sûr, et ils apprécient les avantages que nous leur offrons. De même, ils savent que nous serons là à long terme.

Worldline possède une expérience inégalée de 40 ans dans le secteur des paiements, et cela au niveau européen. ■

Rubrique sous la direction du Dr Chioti, responsable du Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique au LIH

Le département de Santé de la Population:

un nouveau directeur scientifique pour un nouvel élan



Le Luxembourg Institute of Health vient d'accueillir son nouveau directeur scientifique du Département de Santé de la Population, le professeur Saverio Stranges. Expert en santé publique, médecine préventive et épidémiologie des maladies chroniques et auparavant professeur à la Medical School de l'Université de Warwick en Grande-Bretagne, il a rejoint l'institut au 1er avril 2015. Ensemble avec le Dr Anna Chioti, directrice opérationnelle du département, le Prof. Stranges développera une nouvelle stratégie de recherche. Celle-ci devrait favoriser la coopération entre les différentes unités de recherche, accroître la reconnaissance du Luxembourg en tant que site de recherche pour le domaine de la santé publique et avoir un réel impact sur les comportements de la population en matière de santé et d'hygiène de vie.

«Ma première initiative sera de mettre en place un programme de formation pour les doctorants autour du thème du vieillissement en bonne santé» dévoile le Prof. Stranges.



Son expertise: la santé publique et la médecine préventive

Après des études en médecine finalisées en 1996 et l'obtention d'un doctorat en épidémiologie environnementale en 2004 en Italie, son pays d'origine, le Prof. Stranges a poursuivi sa carrière scientifique à la «*State University of New York*» à Buffalo aux Etats-Unis. Il a ensuite travaillé pendant neuf ans en recherche et enseignement à la Medical School de l'Université de Warwick en Grande-Bretagne avant de rejoindre le Département de Santé de la Population (Department of Population Health) du Luxembourg Institute of Health (LIH) pour un nouveau défi professionnel.

Lors de son parcours, le Prof. Stranges a acquis de solides connaissances en santé publique et médecine préventive, en particulier dans le domaine de l'épidémiologie des maladies cardiovasculaires et chroniques. Il a conduit de nombreuses études scientifiques: sur les habitudes alimentaires, les conséquences de la consommation d'alcool sur la santé, le rôle des oligo-éléments comme le sélénium dans la prévention des maladies cardio-métaboliques ou encore l'effet des troubles du sommeil sur l'état de santé. Il s'intéresse également à la recherche en santé publique à un niveau global. Ainsi a-t-il contribué à des projets sur les maladies chroniques dans des pays en voie de développement au sein d'un réseau de recherche pour l'Afrique sub-Saharienne.

Jusqu'à présent, le Prof. Stranges a publié plus de cent articles scientifiques, revues et chapitres de livres et a reçu un nombre de prix internationaux dans le domaine de la recherche cardiovasculaire. Sa recherche a maintes fois retenu l'attention des médias nationaux et internationaux.

Son choix: le paysage de recherche dynamique du Luxembourg

Pour une nouvelle étape dans sa carrière, le Prof. Stranges était à la recherche d'un poste avec davantage de responsabilités managériales mais plus de liberté scientifique. «*Quand je me suis informé sur les axes de recherche et les possibilités de financement au Luxembourg j'ai découvert un paysage de recherche dynamique et en plein essor*» explique-t-il. «*Le pays offre plus d'opportunités pour lancer de nouveaux projets et engendrer des collaborations scientifiques que le système de recherche*

britannique bien plus rigide. C'est cela qui m'a attiré.»

Le Prof. Stranges espère pouvoir passer de l'approche traditionnelle de la recherche axée sur les maladies à une approche qui englobe le bien-être général et se concentre plus particulièrement sur le vieillissement en bonne santé. «*Je suis très confiant qu'il sera possible de réaliser cette vision, car le département, avec ses différentes unités de recherche, possède l'expertise multidisciplinaire qui est requise pour une telle approche*» explique-t-il.

Sa priorité: redéfinir et renforcer le département

Le Département de Santé de la Population est resté pendant plusieurs années sans véritable leadership scientifique. Accepter le poste de directeur scientifique du département représente donc un grand challenge. Le Prof. Stranges a désormais la responsabilité de définir les domaines de recherche prioritaires et d'unir le département en incitant la coopération entre les différentes unités de recherche qui le composent. «*Ma première initiative sera de mettre en place un programme de formation pour les doctorants autour du thème du vieillissement en bonne santé*» dévoile le Prof. Stranges. *Pour ceci le département fera une demande de financement en partenariat avec l'Université du Luxembourg, le Luxembourg Institute of Science and Technology (LIST), le Luxembourg Institute of Socio-Economic Research (LISER), l'Université Erasme de Rotterdam et le National Institute of Ageing du NIH aux États-Unis*» précise-t-il. Le Prof Stranges aimerait que le département, qui ne forme que très peu de doctorants à l'heure actuelle, devienne un centre de formation de référence pour les jeunes chercheurs en santé publique et en épidémiologie.

Le développement des chercheurs confirmés du département est une autre priorité pour le nouveau directeur. «*Je tiens à les soutenir pour leur permettre d'accroitre encore leur niveau et d'obtenir plus de reconnaissance internationale. Je vais partager mon large réseau professionnel avec eux, que j'ai construit lors de mes différentes étapes de carrière en Italie, aux États-Unis et au Royaume-Uni*» souligne-t-il.

Sa vision: plus de visibilité grâce à la collaboration et la communication

Le Prof. Stranges est convaincu que le département pourra obtenir plus de visibilité au sein de la communauté scientifique internationale avec l'initiation de nouvelles collaborations et la participation à des consortiums multipartites. Il pense par exemple à la mise en place d'une cohorte nationale d'enfants servant à évaluer les facteurs de risques cardiométaboliques dès le jeune âge. Avec une telle cohorte, le Luxembourg pourrait rejoindre des études européennes comme l'étude IDEFICS (identification and prevention of dietary-and lifestyle-induced health effects in children and infants) qui implique déjà sept pays européens.

La communication des travaux de recherche au grand public est également très importante pour le nouveau directeur. «*Les sujets de santé publique sont des sujets très attrayants et pas trop compliqués à vulgariser*» souligne-t-il. «*La communication est essentielle pour sensibiliser à une meilleure hygiène de vie permettant de préserver durablement la santé. Dans l'avenir, le département sera plus proactif en matière de communication et de promotion de la culture scientifique.»*

Le Prof. Stranges est confiant que les futurs résultats de recherche auront un réel impact socio-économique et pourront influer sur les comportements de santé et les styles de vie de la population. ■

Les médecins **des pauvres** du Luxembourg

2e partie

Charles Corlet Beauvillard, Le médecin des pauvres, 1931

Très tôt un de nos médecins de campagne sollicita la création du poste de médecin des pauvres: en 1787 le docteur Jacques VOGEL demanda sa nomination comme «physicien des pauvres» de la ville de Vianden - en vain, puisque ce poste ne fut pas créé de son vivant!

Dr Henri Kugener

A la campagne

L'attitude des autorités changea avec la réforme de 1841. Quand une commune tardait à organiser son assistance sociale, le gouvernement lui mit les poucettes:

> *«Le gouvernement a décidé en principe qu'aucune commune ne recevrait de subsides sur le fonds affecté au service de la bienfaisance publique, si elle ne prouvait que le service des pauvres est organisé régulièrement» (Courrier du gr.-d. de Luxembourg du 16.2.1865).*

Mais où et comment recruter tous ces médecins, dans un pays ne comptant en tout que 38 docteurs en médecine? Se limiter à un médecin par canton ?

> *«En mettant un médecin dans chaque canton à la disposition des pauvres, la section centrale a pensé qu'on ne satisfaisait pas réellement aux besoins» (Courrier du gr.-d. de Luxembourg du 16.2.1865).*

C'eut été insuffisant. Le modèle suisse, bien que plus récent, étonne:

> *«Armengesetz des Kantons Luzern von 1889: Die Armenärzte wurden aus den frei praktizierenden Ärzten vom Regierungsrat ausgewählt und bestimmt. Eine Ablehnung der Wahl war nicht möglich, es galt Amtszwang».*

Impensable chez nous, cette décision autoritaire vous obligeant à traiter des pauvres, alors que vous aviez assez de travail et de revenu avec une clientèle privée, aisée. Comme l'exprimait malicieusement le député Norbert Metz:

> *«Mon voisin me fait observer qu'on ne pourrait pas obliger les médecins à être toujours chez eux pour entendre les pauvres...» (Courrier du gr.-d. de Luxembourg du 16.2.1865).*

Au Luxembourg le choix du médecin des pauvres était affaire des communes, le médecin présentant sa demande, le conseil communal faisant son choix. Plus le médecin avait de titres, plus ses chances étaient grandes d'être nommé. Ce qui amena les pairs de Grevenmacher de préférer l'homme «aux titres» Jean-Baptiste DIETZ (1829-1893) à l'homme de cœur Frédéric CLASEN (1840-1918):

> *«Wormeldingen, 19. Dec. In seiner gestrigen Sitzung hat unser Gemeinderath einen Armenarzt für die Gemeinde ernannt, es waren 2 Kandidaten vorhanden: Herr Doctor Dietz aus Grevenmacher, und der im verflossenen Monat zum Doctor der Medizin promovirte Herr Friedrich Clasen, ebenfalls aus Grevenmacher. Herr Dietz wurde mit 7 Stimmen und 2 Abstentionen zum Armenarzt gewählt. Der Grund dieser Wahl mag wohl hauptsächlich darin bestehen, daß der Titular nicht allein Doctor der Medizin, sondern auch der Chirurgie und der Geburtshülfe ist, Bedingungen, ohne welche die Ausübung der dem Herrn Dietz anvertrauten Mandate nur unvollständig sein könnte. Herr Clasen möge sich daher durch die Beseitigung seiner Kandidatur nicht entmuthigen lassen, denn die Thätigkeit und die Kenntnisse, die er während der Cholerazeit, in seiner Qualität als Armenarzt für die Gemeinde, bei uns bewies, sind noch bei allen denen, die seine Pflege genossen, in zu lebhafter Erinnerung als daß man ihn so leicht vergessen möchte. Herr Clasen thäte daher wohl, die ihm noch zu machenden Examen sobald als möglich zu bestehen» (Luxemburger Wort du 22.12.1867).*

Le médecin des pauvres dans chaque commune resta utopique pendant de

longues années:

«trotz aller Bemühungen haben die meisten Gemeinden keinen Armenarzt» (Dr. Aschman, Délibérations de la Chambre des Députés, cit. Luxemburger Wort du 6.1.1879).

«Für die Armenbureaus der Gemeinden ist der Kantonalarzt der bestellte Armenarzt» (Luxemburger Wort du 14.3.1895).

A défaut de médecin des pauvres cette charge retombait sur le médecin cantonal - ce qui importait, c'était que les médecins de la commune ou ceux du canton ne négligeaient pas, au profit d'une clientèle plus riche, la visite des indigents.

Dans les communes rurales tout comme à Luxembourg Ville les élections du médecin des pauvres dégénéraient parfois en batailles de boue, en rivalités indignes entre confrères:

«Grevenmacher, 13. Mai. In seiner Sitzung von 11. ct. hat der Gemeinderath von Grevenmacher den bisherigen Armenarzt Herrn A. Clasen mit seinem früheren Gehalt von 300 Franken wieder angestellt, während das Gesuch unseres Cantonalarztes, Herrn Fr. Deitz dieselbe Stelle für 100 Franken übernehmen zu wollen, mit acht Stimmen gegen eine abgelehnt wurde» (Luxemburger Wort du 14.5.1888)

– Jean-Baptiste Dietz (1829-1893) essaya-t-il vraiment de surenchérir à l'offre de son rival Frédéric Clasen (1840-1918)?

Les communes du plat pays

Les villes du bassin minier avaient évidemment leurs médecins des pauvres, même si la presse est plutôt taciturne à leur propos:

«Esch: Eine Anfrage des Dr. Penning um als Armenarzt eingereiht zu werden, wird mit allen Stimmen angenommen, und zwar schon für nächstes Jahr» (Der arme Teufel du 10.12.1905).

«Ernennung eines Armenarztes. Mit 8 Stimmen gegen 3 weisse Zettel wird Herr Dr. Schaeftgen als Armenarzt für das Jahr 1907 ernannt» (Luxemburger Wort du 17.1.1907).

«Kayl. Der Schul- und Armenarzt Herr Dr. P. Meisch wird mit 7 Stimmen bei 2 Enthaltungen für eine weitere Dauer von 3 Jahren in seinem Amt bestätigt» (Luxemburger Wort du 12.7.1921).

Ces données contredisent un peu le rapport du médecin inspecteur du canton de Esch (Mémorial 83/1915):

«…scheint die freie Ärztewahl für Bedürftige immer mehr Anklang zu finden, indem dieselbe in den Ortschaften wo sie bereits seit Jahren besteht, bisher zu keinen Mißbräuchen geführt hat».

A Esch un roulement mensuel (!) se mit en place quand le confrère JOERG se retira:

«Diesjähriger Armenarzt war Hr. Joerg; er tritt jedoch zurück und bittet für die 3 bleibenden Monate für je einen Monat einen anderen Arzt zu ernennen: es werden ernannt die HH. Dr. Penning, Ries und Schaeftgen» (Luxemburger Wort du 4.10.1909).

La commune de Hollerich, soucieuse de ne pas défavoriser un médecin, dédoubla le nombre des médecins des pauvres:

«Hr. Daubenfeld beantragt, auch Hrn. Dr. Welter, der schon Jahre lang in der Gemeinde wohnt, als Armenarzt anzustellen, es sei genug zu tun für zwei Aerzte. - Hr. Gehlen. Allein will Hr. Weiter es nicht haben; er möchte seinen Kollegen Hrn. Müller nicht verdrängen. - Der Antrag gelangt zur Abstimmung. Die Stimmengleichheit besteht, so entscheidet der Hr. Bürgermeister zu Gunsten des Antrages. Bisher erhielt der Armenarzt 780 Fr., in Zukunft jeder derselben 500 Fr» (Bürger- und Beamtenzeitung du 24.1.1907).

«Hollerich: Anstelle des Hrn. Dr. Welter wird Hr. Gantenbein auf die Dauer eines Jahres zum Armenarzt der Gemeinde ernannt» (Luxemburger Wort du 28.12.1912).

Deux médecins également dans le canton de Wiltz:

«Wiltz 25. Sept.. Gemeinderatssitzung. Die HH. Bohler und Bauler wurden zu Armenärzten ernannt» (Luxemburger Wort du 27.9.1905).

Le Mémorial N°45/1905 nous renseigne sur la situation dans le canton de Mersch. Il en ressort e.a. un service des sage-femmes payées par les communes:

«Canton de Mersch. Gesundheitsdienst der Armen. Soweit bekannt, haben die Gemeinden in ausreichender und zufriedenstellender Weise die Fürsorge für die Dürftigen bethätigt. In sämmtlichen Gemeinden sind ein oder mehrere Aerzte mit der Behandlung der Armen betraut, entweder gegen eine feste, jährliche Entschädigung, oder gegen eine Vergütung der einzelnen Dienstleistungen nach aufgestellter Rechnung. Um den Dürftigen, welche der ärztlichen Pflege benöthigen, die beschwerlichen Gänge zur Einholung der Ermächtigung, auf Gemeindekosten zu «doktern», zu erlassen, sowie um den Aerzten, deren Hilfe in diesem Sinne beansprucht worden, nachträgliche Abweisungen ihrer Forderungen seitens der Gemeinde, weil die Dürftigkeit sodann oft bestritten wurde, zu ersparen, hat die am 7. Oktober 1904 tagende Versammlung des Hilfskomitees des Kantons Mersch beschlossen: in jeder Gemeinde sei zu Anfang des Jahres aufzustellen und zur Verfügung der betreffenden Medizinalpersonen eine Liste zu halten, welche namentlich anführt:
1. jene Familien und Personen, denen ausser Geld- oder Naturalienunterstützung, ärztliche Behandlung auf Gemeindekosten zusteht,

2. jene Familien und Personen, welche keine zeitweiligen Unterstützungen beziehen, denen aber angesichts ihrer beschränkten Vermögenslage, im Bedarfsfalle gestattet ist, ärztliche Hilfe auf Rechnung der Gemeinde nachzusuchen.
Sollte überdies durch unerwartetes Unglück jemand, der nicht der Liste angehört, ausserstande sein, aus eigenen Mitteln sich die nothwendige ärztliche Hilfe zu verschaffen, so muss dieser bei dem erbetenen Arzte die Berechtigung durch eine von der Gemeindebehörde ausgestellte, spezielle Ermächtigung nachweisen, welche sodann für die Dauer des besondern Krankheitsfalles gültig ist. Durch dieses Verfahren werden manche Scherereien und Streitigkeiten beseitigt.
Die Entschädigung an Hebammen für Entbindung und Wochenbettspflege dürftiger Frauen wurde allgemein auf 10 Fr. festgesetzt, falls die Hebamme für diese Verrichtungen nicht ein jährliches festes Gehalt bezieht. Es wäre nicht sonderlich verfrüht, das Los dieser Wartefrauen noch um ein Merkliches aufzubessern. Das Widerstreben so mancher Gemeinderäthe gegen eine Erhöhung der Entschädigung, in Verkennung der von den Hebammen geleisteten Dienste, wird hoffentlich allgemach verschwinden».
«Gemeinderatsberichte. Mersch, 13. Okt. Als Armenarzt wird Hr. Dr. Zettinger einstimmig für die Periode von 1914 bis 1916 einschließlich gewählt» (Luxemburger Wort du 14.10.1913).

Les médecins des pauvres du canton de Clervaux étaient payés à l'acte:
«1. Gemeinde Clerf. Diese Gemeinde kann man in dieser Hinsieht als Mustergemeinde betrachten. Für ärztliche Behandlung der 50 Hilfsbedürftigen bezahlt dieselbe etwa 750 Franken oder 15 Franken für jeden Armen. Die beiden Hebammen erhalten 75 resp. 50 Franken Entschädigung. Ich glaube, dass diese Ungleichheit nicht gerechtfertigt ist, da die beiden Hebammen wohl die gleichen Dienste leisten.
2. Gemeinde Hosingen. In der Gemeinde Hosingen wird der Armenarzt tarifmässig bezahlt; derselbe erhielt im Jahre 1903 für 67 Hilfsbedürftige etwa 50 Franken oder für jeden Armen Fr. 0,73. Die Hebamme erhält 100 Franken für die Entbindung der Armen.
3. Gemeinde Asselborn. Diese Gemeinde bezahlt für die 19 Hilfsbedürftigen 400-500 Franken für ärztliche Behandlung oder für jeden Armen etwa 26 Franken. Die Hebamme erhält eine Entschädigung von 200 Franken.
4. Gemeinde Weiswampach. Die Armenärzte werden tarifmässig honorirt Die Hebamme erhält eine Entschädigung von 125 Franken.
5. Gemeinde Munshausen. Die Armenärzte und die Hebammen werden tarifmässig honorirt. Im Jahre 1903 hatte die Gemeinde eine Ausgabe für ärztliche Behandlung von etwa 30 Franken.
6. Gemeinde Heinerscheid. In dieser Gemeinde sind fünf hilfebedürftige Familien angegeben. Der Armenarzt erhält 125 Franken oder 25 Franken für jede Familie. Die Hebamme erhält für jede Entbindung 7,50 Franken.
7. Gemeinde Helzingen. Die Gemeinde hat bloss vier Hilfsbedürftige; dieselbe verausgabt für den Armenarzt und für die Hebamme 100 Franken oder 25 Franken für jeden Armen.
8. Gemeinde Consthum. Diese Gemeinde, welche 12 Hilfsbedürftige zählt, hat seit mehr als sechs Jahren keine Ausgaben für Behandlung der Armen gehabt. Die Hebamme erhält eine Entschädigung von 20 Franken.
9. Gemeinde Bögen. Diese Gemeinde mit 32 Armen hat eine jährliche Ausgabe von 150 Franken für ärztliche Behandlung. Die Hebamme erhält 10 Franken fur jede Entbindung.
10. Gemeinde Niederbesslingen. Der belgische Arzt, Dr. Bosch aus Limerlé, ist als Armenarzt angestellt und wird tarifmässig honorirt. Die Hebammen erhalten 7,50 Franken für jede Entbindung.

Quelque 200 pauvres à charge de l'office social au canton de Clervaux! A remarquer le belge Emile BOSET (1860-1920) exerçant comme médecin des pauvres dans la commune de Bas-Bellain!

A Mertert on maintenait le poste du médecin des pauvres unique:
«Arzt gesucht von Gemeinde Mertert mit Wohnsitz Wasserbillig. Zuschuss wird von der Gemeinde bewilligt. Durch das Ableben des früheren Kassenarztes sind die Posten eines Kassenarztes in der Mosaikplattenfabrik, an den Wilhelm-Luxemburg- und Prinz-Heinrich-Bahnen, sowie der eines Armenarztes der Gemeinde Mertert fâllig. Bewerber wollen sich schriftlich vor dem 1. April 1925 melden. Aufschlüsse erteilt der Unterzeichnete. Mertert, den 18. Marz 1925. Der Burgenneister: Trierweiler» (Escher Tageblatt du 20.3.1925).

Une faveur bien curieuse

«Gemäß Beschluß des Regierungs-Conseils vom 16. September 1892 findet die Beförderung der telephonischen Mittheilungen zwischen den Verwaltungen der mit dem Staats-Telephonnetz verbundenen Gemeinden und den an das Telephonnetz angeschlossenen Gemeinde- Armenärzten gebührenfrei statt» (Luxemburger Wort du 27.9.1892).

L'arrivée des caisses de maladie

Le 1er décembre 1902 entra en vigueur la loi de l'assurance maladie obligatoire. L'assurance était obligatoire pour les salariés. Force est de constater qu'une partie importante de la population était exclue: le personnel gagnant plus de 3000 Fr. par an, les bonnes, les domestiques, les garçons de ferme. Les employés, les techniciens pouvaient

Produit	Dosage	conditionne-ment	Prix Public°
Xigduo	5/1000 mg	56	44,75
Xigduo	5/1000 mg	196	137,80
Xigduo	5/850 mg	56	44,75
Xigduo	5/850 mg	196	137,80

NOUVEAU XIGDUO®

XIGDUO® combine l'efficacité de la dapagliflozine (Forxiga®), le seul SGLT-2i avec des données d'efficacité et de sécurité sur 4 ans et **la metformine HCl**, molécule de référence pour le traitement du diabète de type 2[1,5]

2 actions complémentaires pour des bénéfices multiples[1–5,#]



- Réduction significative et durable de l'HbA1c[1-5,*, #]
- Effet additionnel de la perte de poids[1§,#]
- L'efficacité prouvée de 2 traitements pour le diabète de type 2 dans un seul comprimé[1, #]



References:
1. XIGDUO®. Summary of product characteristics, latest version
2. Bailey CJ, et al. Lancet 2010;375:2223–33.
3. Bailey CJ, et al. BMC Med 2013:11;43.
4. FORXIGA®. Summary of product characteristics, latest version
5. Del Prato et al. Diabetes Obes Metab. 2015 Mar 4. doi: 10.1111/dom.12459

* Sur 1 étude de 52 semaines avec des périodes d'extension de 52 semaines et de 104 semaines (durée totale de l'étude de 208 semaines)

\# La bioéquivalence de Xigduo a été démontrée en cas d'administration conjointe de dapagliflozine et de metformine . Aucun essai clinique thérapeutique n'a été réalisé avec les comprimés de Xigduo.

§ **FORXIGA®** et **XIGDUO®** ne sont pas indiqués pour la prise en charge de l'obésité. Le changement de poids était un critère d'évaluation secondaire dans les essais cliniques.

° http://www.cns.lu/prestataires - liste positive

NS 746701 rev date 04/2015

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

INFORMATIONS ESSENTIELLES 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Xigduo 5 mg/850 mg, comprimés pelliculés, Xigduo 5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Xigduo 5 mg/850 mg, comprimés pelliculés : Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.Xigduo 5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés : Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine et 1000 mg de chlorhydrate de metformine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP.**3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé).Xigduo 5 mg/850 mg, comprimés pelliculés : Comprimés pelliculés, marrons, biconvexes, ovales 9,5 x 20 mm, avec « 5/850 » gravé sur une face et « 1067 » gravé sur l'autre face.Xigduo 5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés : Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ovales 10,5 x 21,5 mm, avec « 5/1000 » gravé sur une face et « 1069 » gravé sur l'autre face.**4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Xigduo est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, pour améliorer le contrôle glycémique : • chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule à la dose maximale tolérée • en association avec d'autres médicaments hypoglycémiants, incluant l'insuline, chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine et ces médicaments (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi', 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les données disponibles sur les différentes associations) • chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous la forme de comprimés séparés.**4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie ***Pour les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule ou par la metformine associée à d'autres médicaments hypoglycémiants, y compris l'insuline*** La dose recommandée est d'un comprimé deux fois par jour. Chaque comprimé contient une dose fixe de dapagliflozine et de metformine (voir rubrique 'Composition qualitative et quantitative'). Les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule ou en association avec d'autres médicaments hypoglycémiants, y compris l'insuline, doivent recevoir une dose totale quotidienne de Xigduo équivalente à 10 mg de dapagliflozine, plus la dose totale quotidienne de metformine identique à celle déjà prise ou une dose appropriée la plus proche thérapeutiquement. Lorsque Xigduo est utilisé en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline comme un sulfamide hypoglycémiant, une dose inférieure d'insuline ou du sulfamide hypoglycémiant peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP et 'Effets indésirables').***Pour les patients passant de comprimés séparés de dapagliflozine et de metformine*** Les patients passant de comprimés séparés de dapagliflozine (dose totale quotidienne de 10 mg) et de metformine à Xigduo doivent recevoir les mêmes doses quotidiennes de dapagliflozine et de metformine que celles précédemment reçues ou la dose appropriée de metformine la plus proche thérapeutiquement.***Populations spéciales*** ***Insuffisance rénale*** Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (patients présentant une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou un débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 60 ml/min/1,73 m2 ; voir rubriques 'Contre-indications', 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi', 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).***Insuffisance hépatique*** Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 'Contre-indications', 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).***Patients âgés (≥ 65 ans)*** La metformine étant éliminée en partie par le rein et les patients âgés étant plus susceptibles de souffrir d'une réduction de la fonction rénale, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients plus âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les patients âgés (voir rubriques 'Contre-indications' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Le risque de déplétion volémique sous dapagliflozine doit également être pris en considération (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus sous dapagliflozine, l'initiation du traitement au sein de cette population n'est pas recommandée. ***Population pédiatrique*** La sécurité et l'efficacité de Xigduo chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.Mode d'administration Xigduo doit être pris deux fois par jour au cours des repas afin de diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine.**4.3 Contre-indications** Xigduo est contre indiqué chez les patients avec :• hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP ;• acidocétose diabétique, pré-coma diabétique ;• insuffisance rénale modérée et sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/min ; DFGe < 60 ml/min/1,73 m2) (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration', 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP) ;• affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation,infection sévère,choc ;• maladie aiguë ou chronique pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telles que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent,choc ; • insuffisance hépatique (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration', 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP) ; • intoxication éthylique aiguë, alcoolisme (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP).**4.4 Effets indésirables** La bioéquivalence de Xigduo a été démontrée en cas d'administration conjointe de dapagliflozine et de metformine (voir la rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucun essai clinique thérapeutique n'a été réalisé avec les comprimés de Xigduo. Dapagliflozine associée à la metformine ***Résumé du profil de sécurité*** Dans le cadre d'une analyse de 5 études contrôlées comparant la dapagliflozine au placebo en association avec la metformine, les résultats de tolérance étaient similaires à ceux obtenus lors de l'analyse poolée pré spécifiée des 12 études contrôlées comparant la dapagliflozine au placebo (voir Dapagliflozine, Résumé du profil de tolérance, ci-dessous). Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été observé dans le groupe traité par la dapagliflozine et la metformine par rapport à ceux signalés pour chacun des composants. Dans l'analyse poolée spécifique associant la dapagliflozine à la metformine, 623 sujets ont été traités par la dapagliflozine 10 mg en ajout de la metformine et 523 ont été traités par placebo et la metformine. Dapagliflozine ***Résumé du profil de sécurité*** Dans le cadre d'une analyse poolée pré spécifiée de 13 études contrôlées versus placebo, 2 360 sujets ont été traités par la dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo.L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec les sulfamides hypoglycémiants (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides hypoglycémiants et l'association à l'insuline (voir Hypoglycémie ci dessous).Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans des études cliniques contrôlées versus placebo avec la dapagliflozine en association à la metformine, la dapagliflozine seule et la metformine seule et sur l'expérience post-commercialisation. Aucun ne s'est révélé dose dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables des études cliniques avec la dapagliflozine et la metformine à libération immédiate et des données de post commercialisation[a]

Classe de systèmes d'organes	**Très fréquent**	**Fréquent***	**Peu fréquent****	**Très rare**
Infections et infestations		Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées*[b,c] Infection des voies urinaires*[b,d]	Infection fongique**	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline)[b]		Déplétion volémique[b,e] Soif**	Acidose lactique Carence en vitamine B12[h,§]
Affections du système nerveux		Trouble du goût[§] Sensation vertigineuse		
Affections gastro-intestinales	Symptômes gastro-intestinaux[i, §]		Constipation** Sécheresse buccale**	
Affections hépatobiliaires				Troubles de la fonction hépatique[§] Hépatite[§]
Affections de la peau et du tissu sous cutané				Urticaire[§] Erythème[§] Prurit[§]
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur dorsale*		
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie Polyurie*[,f]	Nycturie** Altération de la fonction rénale**,[b]	
Affections des organes de reproduction et du sein			Prurit vulvo-vaginal** Prurit génital**	
Investigations		Augmentation de l'hématocrite[g] Diminution de la clairance rénale de la créatinine[b] Dyslipidémie[h]	Elévation de la créatininémie**,[b] Elévation de l'urémie** Perte de poids**	

[a]Le tableau présente les effets indésirables observés à partir de données recueillies jusqu'à 24 semaines (court terme) indépendamment de l'intervention glycémique, à l'exception de ceux marqués du symbole §, pour lesquels les catégories d'effets indésirables et de fréquence sont basées sur les informations contenues dans le récapitulatif des caractéristiques du produit de la metformine disponibles au sein de l'Union européenne.[b] Voir paragraphe correspondant ci dessous pour plus d'informations.[c] La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés prédéfinis : infection mycosique vulvo vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire.[d] L'infection du tractus urinaire inclut les termes préférés suivants,mentionnés par ordre de fréquence rapportée : infection du tractus urinaire, cystite, infection du tractus urinaire par Escherichia, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, uréthrite, infection rénale et prostatite.[e] La déplétion volémique regroupe, par exemple, les termes recommandés prédéfinis suivants : déshydratation, hypovolémie, hypotension.[f] La polyurie inclut les termes préférés : pollakiurie, polyurie, augmentation de l'excrétion urinaire.[g] La variation moyenne par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite était de 2,3% pour la dapagliflozine 10 mg versus –0,33% pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite >55% ont été rapportées chez 1,3% des sujets traités par dapagliflozine 10mg versus 0,4% des sujets recevant le placebo.[h] Un traitement au long cours par la metformine a été associé à une réduction de l'absorption de vitamine B12 très rarement susceptible d'entraîner une carence en vitamine B12 cliniquement significative (par exemple, une anémie mégaloblastique).[i] Les symptômes gastro-intestinaux tels que les nausées, les vomissements, les diarrhées, les douleurs abdominales et la perte d'appétit apparaissent plus fréquemment au début du traitement et disparaissent spontanément dans la plupart des cas. [j] La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg versus placebo, respectivement, était : cholestérol total 2,5 % versus 0,0 % ; HDL cholestérol 6,0 % versus 2,7 % ; LDL cholestérol 2,9 % versus -1,0 % ; triglycérides -2,7 % versus -0,7 %.* Rapportés chez ≥ 2 % des sujets et chez ≥ 1 % des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. ** Rapportés par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez ≥ 0,2 % des sujets et chez ≥ 0,1 % des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo.Description de certains effets indésirables ***Dapagliflozine plus metformine*** ***Hypoglycémie*** Lors d'études réalisées avec la dapagliflozine en association à la metformine, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été signalés à des fréquences similaires chez le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg et la metformine (6,9 %) et chez le groupe recevant le placebo et la metformine (5,5 %). Aucun épisode majeur d'hypoglycémie n'a été observé.Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8% des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7% des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant. Aucun épisode majeur d'hypoglycémie n'a été rapporté.Dapagliflozine ***Hypoglycémie*** La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude.Pour les études de la dapagliflozine en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5 %) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association à l'insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP).Lors d'une étude réalisée en ajout de l'insuline allant jusqu'à 104 semaines, des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été signalés chez 0,5 % et 1,0 % des sujets sous dapagliflozine 10 mg et insuline aux semaines 24 et 104, respectivement, et chez 0,5 % des sujets traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été signalés, respectivement, chez 40,3 % et 53,1 % des sujets ayant reçu de la dapagliflozine 10 mg et de l'insuline et chez 34,0 % et 41,6 % des sujets ayant reçu le placebo et l'insuline.***Déplétion volémique*** Des effets associés à une déplétion volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1 % et 0,7 % des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2 % des sujets, et se sont réparties de manière équilibrée entre les sujets traités par la dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').***Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées*** Des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5 % et 0,6 % des sujets ayant reçu la dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, et les sujets ont répondu à un traitement standard et ont rarement arrêté le traitement par la dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4 % et 1,2 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les sujets avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente.***Infections des voies urinaires*** Les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les sujets ayant reçu la dapagliflozine comparativement au placebo (respectivement, 4,7 % versus 3,5 % ; voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). La plupart des infections étaient légères à modérées, les sujets ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par la dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les sujets ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente.***Augmentation de la créatinine*** Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex : diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFGe ≥ 60 ml/min/1,73m2), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFGe≥30 et <60ml/min/1,73m2 (18,5% dapagliflozine 10 mg vs 9,3% placebo).Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dl par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement.***Hormone parathyroïdienne (PTH)*** De faibles augmentations du taux de PHT sérique ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les sujets ayant des concentrations initiales de PTH élevées. L'ostéodensitométrie chez les sujets ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement de deux ans.***Tumeurs malignes*** Lors des essais cliniques, la proportion globale de sujets présentant des tumeurs malignes ou non spécifiées était similaire entre les sujets traités par la dapagliflozine (1,50 %) et ceux traités par placebo/comparateur (1,50 %), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénicité ou de mutagénicité dans les données animales (voir rubrique 'Données de sécurité préclinique' du RCP). En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieur à 1 pour certaines tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que le délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation causale est considérée comme peu probable. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post commercialisation.Population spécifique ***Patients âgés (≥ 65 ans)*** Chez les sujets de ≥ 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 7,7 % des sujets traités par la dapagliflozine et 3,8 % des sujets traités par placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était l'élévation de la créatininémie. La majorité de ces effets ont été transitoires et réversibles. Chez les sujets de ≥ 65 ans, les effets indésirables liés à la déplétion volémique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,7 % et 0,8 % des sujets traités par la dapagliflozine et par le placebo respectivement (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : ***Belgique***, Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. ***Luxembourg***, Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** BAstraZeneca AB-SE-151 85 Södertälje-Suède **6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 comprimés,EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 comprimés,EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 comprimés,EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 comprimés,EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 comprimé (unidose),EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) comprimés (conditionnement multiple),EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 comprimés,EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 comprimés,EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 comprimés,EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 comprimés,EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 comprimé (unidose),EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) comprimés (conditionnement multiple)**7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 12/2014 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.



Neu-Vermehrte,
Heylsame
Dreck-Apothecke,
Wie nemlich mit
Koth und Urin
Fast alle, ja auch die schwerste,
gifftigste Kranckheiten, und bezauberte
Schäden vom Haupt biß zum Füssen, inn-
und äusserlich, glücklich curiret worden;
Mit allerhand raren, so wohl nütz-
als ergötzlichen
Historien und Anmerckungen,
Auch andern
Feinen Denckwürdigkeiten,
Nochmahls bewährt, nun zum viertenmahl
um ein merckliches verbessert,
Und mit dem
Andern Theil
vermehrt
Von
Christian Frantz Paullini.
Franckfurt und Leipzig,
In Verlegung Fr. Daniel Knoch seel. Wit.
und Eßlinger.
1 7 4 8.

Le frontispice d'un livre classique: Christian-Franz Paullini, Heylsame Dreck-Apothecke, 1748

demander la non-adhésion à la caisse; d'un autre côté, les familles d'ouvriers, les apprentis pouvaient se faire assurer sur base volontaire. Pouvaient être exclues des personnes souffrant d'une maladie chronique (Luxemburger Wort du 6.12.1902).

> *«Einem großen Teil der minderbemittelten Schichten unseres Volkes, die nicht das Geld haben, den freien Arzt zu bezahlen, wurde durch die Versicherung ausreichende, ärztliche Versorgung gesichert, und ihnen gleichzeitig das niederdrückende Gefühl des Almosens, das der Behandlung durch Armenärzte anhaftet, genommen. Die Kranken hatten ferner das Recht, den Arzt ihres Vertrauens frei zu wählen» (Escher Tageblatt du 3.1.1935).*

En fin de compte un tiers de la population profita de la protection légale en cas de maladie en 1933, un chiffre démontrant l'actualité de l'office social malgré une assurance-maladie en place.

Libre choix du médecin

Nous avons vu plus haut, que les communes avaient deux possibilités d'organiser le service des pauvres: ou en déterminant un médecin des pauvres, ou en laissant le libre choix du médecin aux malades concernés:

> *«Convient-il d'engager les communes à nommer un médecin des pauvres à traitement fixe, ou bien faut-il abandonner au malade le libre choix du médecin, en rémunérant celui-ci pour chaque service qu'il rend ? A l'heure qu'il est, sous le régime des idées démocratiques, la tendance générale est vers le libre choix du médecin. L'intérêt du malade doit, dans ces questions, primer tous les autres: salus aegroti suprema lex. Il est certain qu'un médecin librement choisi et rémunéré pour chaque peine qu'il prend, court à son malade avec plus d'empressement et plus d'enthousiasme qu'un médecin salarié in globo, qui ne gagne pas plus s'il répond la nuit à l'appel de son malade que s'il reste dans son lit» (Rapport du Collège médical, Memorial 49/1905).*

Pour qui veut approfondir le sujet, voici le compte rendu du rapport du Collège médical publié dans la presse:

> *«In den Städten des Grossherzogtums ist der Dienst der ärztlichen Armenpflege seit langen Jahren durch feste Normen geregelt, und er arbeitet regelmäßig wie jeder andere kommunale Verwaltungszweig. Die Ausgaben, die dieser Dienst beansprucht, wachsen in der Regel von Jahr zu Jahr. Die Ursache davon ist zu suchen im Strom des Proletariates nach den Stadtzentren und im beständigen Anwachsen des Alkoholismus. Gewisse Aerzte verschreiben überaus teuere Spezialitäten, die vor den gewöhnlichen medizinischen Formen und Mitteln nichts voraus haben. Es wäre gut, sie daran zu erinnern, daß es eine Pharmakopoe der Armen gibt. In den Landgegenden kann man eher das Gegenteil dieser Erscheinung wahrnehmen. Die Zahl der Personen, welche sich im Falle von Krankheit auf Kosten der Gemeinde ärztlich behandeln lassen, sinkt jedes Jahr. Dieses tritt im Oesling ebenso klar zu Tage als im Gutland. Mehrere öslinger Gemeinden, welche 200-500 Fr per Jahr für die ärztliche Pflege ihrer Kranken verausgaben mussten, haben jetzt dieserhalb seit mehreren aufeinanderfolgenden Jahren keinen Centime mehr zu verausgaben. Der Wohlstand dieser braven Bevölkerung steigt zusehends, dank den bessern Verhältnissen, die durch die mächtigen Neuerungen der modernen Zeiten geschaffen wurden. Und mit diesem Wohlstand wächst auch jenes heilsame Selbstbewusstsein, das die Hülfe der Gemeinde nicht beanspruchen mag. Letztere braucht nur dann einzuspringen, wenn der Haupternährer der Familie auf längere Zeit krank fällt. Auch die neuen Kranken- und Unfallversicherungskassen, die durch die sozialen Gesetze der letzten Jahre eingeführt worden sind, haben dazu beigetragen, den Gemeinden die Lasten der Armenpflege zu erleichtern. Dementsprechend nimmt auch der Widerstand der Gemeinderäte gegen die Ausgabeposten der öffentlichen Armenpflege immer mehr ab. Es gibt allerdings noch welche, die sich nötigen lassen; so gewisse Gemeinden des Kantons Kapellen, die für die Armenärzte kein festes Gehalt auswerfen; sie ermächtigen das Hinzuziehen eines Arztes nur nach wiederholten Bitten, oder sie geben diese Ermächtigung einfachhin gar nicht. Soll man die Gemeinden ersuchen, einen Armenarzt mit fixem Gehalt anzustellen, oder soll man es dem Kranken anheimstellen, im gegebcncn Fall seinen Arzt zu wählen, um dann letztern für jeden einzelnen Dienst, den er leistet, zu bezahlen? Die heutigen demokratischen Ideen drängen auf die freie Aerztewahl hin. Das Interesse des Kranken muß in diesen Fragen über alle andern gestellt werden: salus aegroti suprema lex.» Sicherlich geht ein frei gewählter Arzt, und der für jeden*

geleisteten Dienst bezahlt wird, mit viel größerer Bereitwilligkeit seinen Kranken aufsuchen als ein Arzt, der in globo bezahlt wird und der bei nächlicher Inanspruchnahme nicht mehr verdient, wenn er auf Begehr aufsteht und zum Kranken läuft, als wenn er im Bette liegen bleibt. Man könnte einwenden, die freie Aerztewahl würde Mißbräuche seitens der Aerzte heraufbeschwören und übertriebene Ausgaben nach sich ziehen. Dem widerspricht die Erfahrung. Wir könnten Gemeinden anführen, die vom nächsten Arzt 9-11 Kilometer weit entfernt sind, und die jährlich bei freier Aerztewahl 50-200 Fr. zu bezahlen hatten, macht 125 Fr. durchschnittlich. Ein Globalkontrakt mit einem Arzt wäre jedenfalls nicht billiger zu stehen gekommen. Wir empfehlen also den Landgemeinden, dem erkrankten Armen die Wahl seines Arztes frei zu geben und letztern für jeden seiner geleisteten Dienste zu honorieren. Für die Städte ist das System der Armenärzte vorzuziehen, da die Zahl der Aerzte stets erheblich zunimmt. Allerdings müßte da zur Bedingung gestellt werden, daß eine genügende Anzahl von Armenärzten angestellt, und dass die Funktionen eines jeden auf eine gewisse Anzahl von Jahren beschränkt würde. Dieses deshalb, daß alle Aerzte, die es wünschen, daran kommen und daß man diejenigen entfernen könne, die bei ihrer Amtswaltung nicht den gehörigen Fleiß an den Tag legen» (Luxemburger Wort du 21.8.1905).

Voici quelques exemples tirés de la presse locale:

«Ettelbrück, 11 Juni. Ein besonderer Armenarzt wurde nicht mehr ernannt. Statt dessen wurden 600 Fr. für Armenbesuche für die verschiebenen Ärzte votiert; es bleibt also den Armen frei, sich einen Arzt zu wählen» (Luxemburger Wort du 12.6.1907).

«Im Sanitätsbericht des Kantons Luxemburg heisst es: In den einzelnen Gemeinden ist teils ein Arzt oder zwei angestellt, teils besteht für die Armenpflege freie Ärztewahl» (Luxemburger Bürgerzeitung du 2.11.1912).

Le principe du libre choix du médecin devint à ce point important aux yeux de la population, que les offices sociaux abandonnaient peu à peu leur politique restrictive et vous remettaient un billet vous autorisant à consulter le médecin de votre confiance. Qui plus est, pour épargner au malade le détour par le bureau de l'office social, des listes circulaient, énumérant les pauvres qui avaient le droit de solliciter l'aide gratuite, sans produire le susdit billet:

«Gemeinderatsverhandlungen. Vianden, 4. Juli. Die Familien und einzellebenden Personen, welche der Armenarzt während der Zeit vom 1. Juli 1919 bis 1. Juli 1920 gratis zu behandeln hat, wurden vom Gemeinderate bezeichnet» (Luxemburger Wort du 5.7.1919).

«Auf die Aufforderung des Armenarztes, des Herrn Dr. Thurm-Wormeldingen, wird eine Liste der dürftigen Einwohner, die zur Gratisbehandlung zugelassen sind, aufgestellt» (Gemeinderatssitzung der Gemeinde Wormeldingen du 13.4.1933; cit. Escher Tageblatt du 15.4.1933).

«Gemeinderatssitzung der Gemeinde Wormeldingen vom 22. April. Armenliste pro 1938. Die diesbezügliche Liste wird nach längerer Beratung aufgestellt und dem Armenarzt Hrn. Dr. Thurm, und dem Apotheker Hrn. Weis aus Wormeldingen übermittelt» (Escher Tageblatt du 28.4.1938).

Le temps était à la démocratisation, et le libre choix fit finalement la «course des systèmes». Lisez le rapport du médecin cantonal BOEVER (canton Diekirch/Vianden):

«Bei freier Aerztewahl fanden die dürftigen Kranken immer schnelle und ausgiebige Behandlung» (Memorial 06/1933).

En résumé: les petites communes favorisaient le libre choix, les grandes agglomérations préféraient un ou deux médecins attitrés. Indépendamment du système adopté, «libre choix» ou «médecin attitré», le service médical des pauvres fonctionna à merveille – à en croire le rapport du Collège médical de 1911:

«Il n'y a rien de particulier à signaler au sujet de ce service. L'année 1910 s'est écoulée sans que nous ayons pris connaissance d'une plainte quelconque, soit d'un malade indigent qui aurait été négligé par son médecin, soit d'un médecin à l'égard duquel aurait failli l'autorité chargée des soins de l'assistance publique» (Memorial 66/1911).

Rémunération des médecins

Un mot sur la rémunération annuelle de ces messieurs. Souvenons-nous que le revenu moyen, vers 1900, tournait autour de 1000-1500 Fr.

«Diekirch: Gehalt des Armenarztes 250 Fr» (Der Wächter an der Sauer du 28.1.1857).

Le Conseil communal de la ville de Luxembourg, dans sa séance du 2 avril 1862 décida:

«Le traitement du médecin des pauvres est, à l'unanimité des voix, élevé de 1000 à 1200 frs» (Courrier du gr.-d. de Luxembourg du 5.4.1862).

«Luxemburg: Gehalt des Armenarztes 1200 Fr» (Luxemburger Wort du 11.6.1863)

D'une commune à l'autre les honoraires variaient du simple au quintuple, selon les effectifs des «pauvres»:

«Bettembourg: Armenarzt 800 Fr.» (Luxemburger Wort du 29.5.1909).

«Vianden: Die jährliche Entschädigung des Hrn. Dr. Schütz als Armenarzt beträgt 375 Fr.» (Luxemburger Wort du 21.7.1915).

«Schifflingen: Das Gehalt des Armenarztes wird auf 100 Fr. festgesetzt» (Luxemburger Wort du 29.1.1916).

«Eich: Herr Dr. Scholtes wird als Armenarzt ernannt. Entschädigung 625 Fr.» (Luxemburger Wort du 5.6.1916).

«Bettembourg: die Entschädigung des Armenarztes wird von 375 auf 800 Fr. erhöht» (Luxemburger Wort du 16.11.1920).

«Dudelange: Die Entschädigung des Armenarztes pro 1925 wird auf 1000 Fr. festgesetzt» (Luxemburger Wort du 19.1.1927).

«Dudelange: Die zwischen Schöffenrat und Armenärzten getroffene Konvention wird einstimmig gutgeheißen. Gemäß dieser wird den Aerzten pro Jahr und pro Haushalt eine Pauschalsumme von 100 Fr. zugestanden. Unter diese Maßnahme fallen die Arbeitslosen und die Dürftigen» (Luxemburger Wort du 11.12.1932).

Un mode de rémunération bien original imaginé par le conseil communal de Dudelange et les médecins: par foyer pauvre!

«Bettembourg: Da augenblicklich in Bettemburg nur mehr ein Arzt praktiziert, beschliesst der Gemeinderat dessen Entschädigung, die bisher 1000 Franken betrug, auf 2000 Franken zu erhöhen. Diese Entschädigung ist provisorisch, denn sobald sich in Bettemburg wieder ein zweiter Arzt niedergelassen hat, wird auch dieser als Armenarzt hinzugezogen» (Escher Tageblatt du 31.12.1934).

«Monnerich: Zum Armenarzt wird Herr Dr. Steichen aus Esch bezeichnet. Er erhält eine Jahresentschädigung von 2500 Fr.» (Luxemburger Wort du 14.2.1935)

– une prime, puisque son revenu comme médecin des pauvres ne s'élevait qu'à 800 Fr. en réalité:

«Monnerich: Für den Armenarzt werden im Budget 800 Fr. vorgesehen» (Luxemburger Wort du 26.12.1936).

La question des salaires déclencha une vraie bataille rangée au sein du collège échevinal de la ville de Luxembourg le 25 juillet 1925:

«Bezüglich der Reorganisation des Armenarztdienstes werden vom Aerztesyndikat Vorschläge zur Normierung leichter und schwerer chirurgischer Fälle verlangt. Hr. Fettes gerät heftig mit Hrn. Galles aneinander, der ihm vorwirft, er verteidige die Interessen des Aerztesyndikates. Hr. Fettes verlangt Aufhebung des Verbots, nach dem die Aerzte des Gemeinderates die Armen nicht behandeln dürfen» (Escher Tageblatt du 26.7.1925) .

«Die Pauschalentschädigung der Ärzte für den städtischen Armendienst betrug bisher 7.000 Franken. Der Schöffenrat schlägt die Erhöhung auf 14.000 Franken vor. Bei dieser Summe ist die große Chirurgie nicht einbegriffen. Herr Wehenkel verlangt genaue Definition der Begriffe: „große u. kleine Chirurgie». Herr Fettes schlägt vor, diese Frage zwischen dem Schöffenrat und dem Syndicat médical entscheiden zu lassen. Herr Galles wirft Herrn Fettes vor, hier die Interessen des Aerztesyndikates zu verteidigen. Es kommt zu heftigen Auseinandersetzungen zwischen den Herren Fettes und Razen einerseits und Herrn Galles anderseits. Herr Fettes bittet den Schöffenrat, bei der Regierung die Abänderung der falschen Interpretation des Gesetzes von 1843 zu erwirken, wonach es den Aerzten, die Gemeinderatsmitglieder seien, verboten werde, im Armendienst tätig zu sein. Früher habe eine gewisse Inkompatibil!tät in dieser Hinsicht bestanden, da es nur einen von der Gemeindeverwaltung zum Armendienst bestellten Arzt gegeben habe. Heute sei dies nicht mehr der Fall» (Luxemburger Wort du 27.11.1925).

FETTES et WEHENKEL étaient tous les deux médecins et membres du parti de droite, Nicolas GALLES était employé des chemins de fer et membre du parti radical (libéral) – des mentalités inconciliables qui s'affrontaient.

Fusion avec le médecin scolaire

La situation évolua au début du 20ème siècle. Les charges du médecin des pauvres en déperdition de vitesse furent peu à peu associées à celles du médecin des écoles en plein essor:

«Luxemburg. Gemeinderatssitzung vom 28. Febr. Hr. Probst bringt die Klagen eines Familienvaters über mangelhafte Reinlichkeit in den Primärschulen vor und fragt, ob die nötigen Maßregeln gegen das Scharlachsieber getroffen feien, dessen Auftreten in den Schulen gemeldet wurde. — Hr. Bürgermeister erklärt, der Armenarzt sei mit den nötigen Mahregeln betraut» (Luxemburger Wort du 2.3.1903)

«Differdingen, 24. Jan. Hr. Pinth: In unsern Schulen herrschen anscheinend Krankheiten, man sollte die Leute aufklären und dadurch beruhigen. Hr. Conzemius: Der Armenarzt kann die Schulen besuchen» (Luxemburger Wort du 24.1.1911).

«Kayl. Für den Armen- und Schularzt wird für die beiden nächsten Jahre die Jahresentschädigung von 1500 Fr. beibehalten» (Luxemburger Wort du 25.11.1916).

«Die Gemeinde Mertert wünscht einen Arzt mit Wohnsitz Wasserbillig. Als Knotenpunkt zweier Eisenbahnlinien, einem Industriezentrum, als Schul- und Armenarzt wäre seine Existenz gesichert. Ein eventueller Zuschuss aus der Gemeindekasse kann für das erste Jahr bewilligt werden. Für nähere Auskunft wende man sich an den Unterzeichneten. Der Bürgermeister Trierweiler» (Luxemburger Wort du 23.4.1919).

«Kayl. Der letzthin für ein Jahr ernannte Schul- und Armenarzt wird auf ein Schreiben der Oberbehörde

La ville de VIANDEN demande un médecin.
Traitement fixe comme médecin des pauvres et des écoles primaires. 2793

(Luxemburger Wort du 12.12.1929)

hin für drei Jahre ernannt» (Escher Tageblatt du 12.7.1921).

«Kayl: Die Stelle eines Schul- u. Armenarztes wird auf Vorschlag des Hrn. Bürgermeisters ausgeschrieben» (Luxemburger Wort du 19.12.1929).

Finalement l'idée du médecin des pauvres fut rejetée à Kayl:

«Kayl. Für den Armenarzt bleibt freie Aerztewahl» (Escher Tageblatt du 5.4.1930).

«Gemeinderatsverhandlungen, Mertert 1. Sept. Der in der Ortschaft Wasserbillig ansässige Arzt wird als Schul- und Armenarzt angestellt, mit einer Entschädigung von 3000 resp. 1000 Franken» (Luxemburger Wort du 1.9.1931).

«Bekanntmachung. Die Gemeinde Bettemburg wünscht die Niederlassung eines zweiten Arztes in der Ortschaft Bettemburg. Das Amt des Schul- und Armenarztes wird demselben ab 1. Januar 1934 übertragen. Nähere Details sind im Gemeindesekretariate zu erfragen. Bettemburg, den 25. September 1933. Der Bürgermeister: Foetz» (Escher Tageblatt du 5.10.1933).

Après la première guerre mondiale la ville de Diekirch déclara tous les médecins «médecin des pauvres»:

«Jedem der hiesigen 4 Aerzte werden 500 Fr. zuerkannt als Armenarzt» (Escher Tageblatt du 23.7.1929).

«Diekirch: Den Schul- sowie Armenärzten werden 9000 Fr. bewilligt» (Escher Tageblatt du 13.2.1935).

D'autres communes, comme Luxembourg, Eich, Esch, Monnerich, Vianden ou Wormeldange maintenaient le principe du médecin des pauvres:

«Eich 24. Nov. Hr. Dr. Scholtes wird für eine weitere Periode zum Armenarzt ernannt» (Luxemburger Wort du 24.11.1919).

«Gemeinderatsverhandlungen. Monnerich, 14. Februar. Zum Armenarzt wird Herr Dr. Steichen aus Esch bezeichnet. Er erhält eine Jahresentschädigung von 2500 Fr.» (Luxemburger Wort du 14.2.1935)

«Was nun den Armenarzt anbelangt, so verlangten die derzeitigen Zustände, dass beispielsweise in der Stadt Luxemburg den Leistungen eine Grenze gesetzt werden musste. Im vergangenen Jahr hat die Stadt Esch an Leistungen für Armenarzt allein 84.412 Franken verausgabt» (Escher Tageblatt du 20.8.1936.

«Gemeinderatssitzung der Gemeinde Monnerich vom 23. Dezember 1936. Für den Armenarzt werden im Budget 800 Fr. vorgesehen» (Luxemburger Wort du 26.12.1936).

«Rümelingen: Die Entschädigung der Armenärzte wird auf 8000 Franken erhöht» (Luxemburger Wort du 17.4.1937).

D'autres encore plaidaient pour l'abolissement pur et simple de ce poste:

«Gemeinderatssitzung der Gemeine Mecher vom 18. August 1937: Armenverwaltung. Der Vorschlag des Sanitätsinspektors, einen Armenarzt zu ernennen, wird abgelehnt, weil in diesem Falle die Ausgaben für die Gemeinde höher würden ale sie es schon bisher sind» (Escher Tageblatt du 23.8.1937).

«Gemeinderatssitzung der Gemeinde Mecher vom 23. März: Der Posten eines Armenarztes für die Gemeinde wird am 1. April aufgehoben» (Escher Tageblatt du 28.3.1938).

Epilogue

Wasserbillig était parmi les dernières commune du pays à avoir recours au médecin des pauvres - l'après-guerre ayant aggravé les problèmes liés à la pauvreté:

«Gemeinde Wasserbillig. Arzt gesucht bei freier Wohnung und Gemeindezuschuss sowie Anstellung als Schul- und Armenarzt» (Luxemburger Wort du 12.7.1945).

Joseph REULAND (1915-1972) avait l'honneur d'être ce «dernier des mohicans» – il vint s'établir en septembre 1945, mais quitta Wasserbillig en 1946 déjà pour aller s'installer à Grevenmacher.

Le médecin Philippe BASTIAN postula la création d'un office social respectant la dignité humaine dès 1933 (Luxemburger Wort du 14.7.1933). Un projet de loi concernant la réorganisation de l'assistance publique fut de fait déposé en 1938; la guerre a empêché la poursuite (Luxemburger Wort du 22.12.1947). Dans l'après-guerre un office social moderne - avec assistance palliative, curative, préventrice et constructive – fut à nouveau revendiqué par le parti socialiste (Escher Tageblatt du 30.11.1946). Ainsi le conseil échevinal de Differdange déclara fin 1946:

«Punkt 14. Armenbüro. Das Armenbüro wird ersetzt durch ein Office social, dessen Aufgabe darin bestehen soll, nicht die Armen zu unterstützen, sondern zu suchen, die Armut zu verhindern» (Escher Tageblatt du 1.2.1946).

Début mars le même conseil réaffirma que la nouvelle approche faisait partie du programme de la période de mandat en cours:

«Die bisherige Wohltätigkeitsverwaltung sei durch ein „office social» zu ersetzen» (Luxemburger Wort du 9.3.1946).

A la même époque, même changement de paradigme à Luxembourg Ville:

«Cela n'est plus nommé bureau de bienfaisance, mais office social, assistance sociale; ce nom moins vilain doit être plus rassurant pour les solliciteurs» (Luxemburger Wort du 20.12.1947).

Depuis le temps où il n'y a plus de pauvres - tout au plus des cas sociaux, personne n'ose plus parler du «médecin des pauvres». ■

REMBOURSÉ À 100% DEPUIS LE 1ER MAI 2015

viekirax® ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir



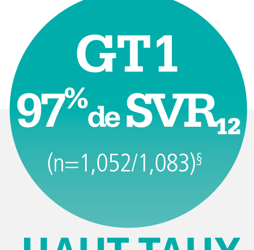
	Conditionnement	Prix public	Prix ex-usine (HTVA)
Viekirax®	4x14 CPR. SS. BLIST.	0 €+	11.960 €
Exviera®	4x14 CPR. SS. BLIST.	0 €+	1.040 €

PATIENTS GT1 et GT4

Haut Taux de Guérison*

CAR CHAQUE PATIENT COMPTE

UN TRAITEMENT ORAL, DE 12 OU 24 SEMAINES†, **SANS INTERFÉRON** +/- RIBAVIRINE POUR LE TRAITEMENT DE **L'HÉPATITE C CHRONIQUE CHEZ L'ADULTE DE GÉNOTYPE 1 OU 4.**



HAUT TAUX DE GUÉRISON‡*

chez les patients GT1, y compris les cirrhotiques**[1,2]

HAUT TAUX DE GUÉRISON‡*

chez les patients GT4 naïfs et en échec de traitement[1]







Viekirax® + Exviera® ont des mécanismes d'action distincts

avec un profil de résistance complémentaire[1,2]

+Au Grand Duché de Luxembourg, Viekirax® et Exviera® sont distribués uniquement en pharmacie d'hôpital.
*SVR12: réponse virologique soutenue définie par l'ARN-VHC indétectable 12 semaines après la fin du traitement.
† 24 semaines de traitement sont nécessaires chez les patients GT1a et GT4 cirrhotiques.
‡ Chez les patients ayant reçu la posologie recommandée.
§ Données poolées des études de phase III chez les patients infectés par un HCV de génotype 1 et ayant reçu le traitement selon la posologie recommandée Viekirax® + Exviera® +/- RBV.
** Les patients cirrhotiques dans Turquoise-II étaient Child Pugh A. La sécurité et l'efficacité de Viekirax® et Exviera® n'ont pas été établies chez les patients infectés par le VHC et présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B); cependant, aucun ajustement posologique ne devrait être requis d'après les études pharmacocinétiques. Viekirax® et Exviera® sont contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).

1. RCP Viekirax®, janvier 2015. 2. RCP Exviera®, janvier 2015.



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir RCP rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** VIEKIRAX 12,5 MG / 75 MG / 50 MG, COMPRIMÉ PELLICULÉ **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** CHAQUE COMPRIMÉ PELLICULÉ CONTIENT 12,5 MG D'OMBITASVIR, 75 MG DE PARITAPRÉVIR ET 50 MG DE RITONAVIR. POUR LA LISTE COMPLÈTE DES EXCIPIENTS, VOIR RCP RUBRIQUE 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE :** COMPRIMÉ PELLICULÉ (COMPRIMÉ). COMPRIMÉ PELLICULÉ ROSE, DE FORME OBLONGUE, BICONVEXE, DE 18,8 MM X 10,0 MM DE DIMENSIONS, PORTANT LA MENTION « AV1 » SUR UNE FACE. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Viekirax est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes (voir RCP rubriques 4.2, 4.4 et 5.1). Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), voir RCP rubriques 4.4 et 5.1. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Le traitement par Viekirax doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique. Posologie : La dose orale recommandée de Viekirax est de deux comprimés de 12,5 mg/75 mg/50 mg une fois par jour avec de la nourriture. Viekirax doit être utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VHC (voir Tableau 1). **Tableau 1. Médicament(s) co-administré(s) recommandé(s) et durée de traitement pour Viekirax en fonction de la population de patients** (Population de patients/ Traitement*/Durée) : Génotype 1b, sans cirrhose/ Viekirax + dasabuvir/12 semaines - Génotype 1b, avec cirrhose compensée/ Viekirax + dasabuvir + ribavirine/12 semaines - Génotype 1a, sans cirrhose/ Viekirax + dasabuvir + ribavirine*/12 semaines - Génotype 1a, avec cirrhose compensée/ Viekirax + dasabuvir + ribavirine*/24 semaines (voir RCP rubrique 5.1) - Génotype 4, sans cirrhose/ Viekirax + ribavirine/12 semaines - Génotype 4, avec cirrhose compensée/ Viekirax + ribavirine/24 semaines*. Remarque : suivre les recommandations posologiques pour le génotype 1a pour les patients infectés par un sous-type inconnu du génotype 1 ou par différents sous-type du génotype 1. Pour plus d'informations concernant les posologies spécifiques de dasabuvir et de la ribavirine, y compris les modifications de dose, se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs. *Oubli de doses* : En cas d'oubli d'une dose de Viekirax, la dose prescrite peut être prise dans les 12 heures. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise de Viekirax, la dose oubliée NE DOIT PAS être prise et le patient doit prendre la dose suivante conformément au schéma posologique habituel. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre une dose double. Populations particulières : ***Co-infection par le VIH-1*** *:* Suivre les recommandations posologiques présentées dans le Tableau 1. Pour les recommandations posologiques concernant les agents antiviraux contre le VIH, se référer à la rubrique 4.4 du RCP (Traitement des patients co-infectés par le VIH) et à la rubrique *4.5. Pour des informations supplémentaires, voir la rubrique 5.1* du RCP. ***Patients transplantés hépatiques***: Un traitement par Viekirax et le dasabuvir en association avec la ribavirine est recommandé pendant 24 semaines chez les patients transplantés hépatiques infectés par un VHC de génotype 1. Viekirax en association avec la ribavirine est recommandée dans l'infection par le genotype 4. Une dose plus faible de ribavirine à l'instauration du traitement peut être appropriée. Dans l'étude menée chez des patients transplantés hépatiques, la posologie de la ribavirine était individualisée et la plupart des patients recevaient 600 à 800 mg par jour (voir RCP rubrique 5.1). Pour les recommandations posologiques concernant les inhibiteurs de la calcineurine, voir RCP rubrique 4.5. ***Sujets âgés*** *:* Aucun ajustement posologique de Viekirax n'est recommandé chez les patients âgés (voir RCP rubrique 5.2). ***Insuffisance rénale*** *:* Aucun ajustement posologique de Viekirax n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir RCP rubrique 5.2). ***Insuffisance hépatique*** : Aucun ajustement posologique de Viekirax n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). La sécurité et l'efficacité de Viekirax n'ont pas été établies chez les patients infectés par le VHC et présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ; cependant, aucun ajustement posologique ne devrait être requis d'après les études pharmacocinétiques. Viekirax est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir RCP rubriques 4.3 et 5.2). ***Population pédiatrique*** *:* La sécurité et l'efficacité de Viekirax chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Les comprimés pelliculés sont à prendre par voie orale. Les patients doivent être informés qu'ils doivent avaler le comprimé entier (c.-à-d. les patients ne doivent pas mâcher, casser ou dissoudre le comprimé). Afin d'optimiser leur absorption, les comprimés de Viekirax doivent être pris avec de la nourriture, indépendamment de la teneur en matière grasse et en calories (voir RCP rubrique 5.2). **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir RCP rubrique 5.2). Utilisation de médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que la plupart des contraceptifs oraux combinés ou des anneaux vaginaux contraceptifs (voir RCP rubriques 4.4 et 4.5). Les médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées entrainent des événements graves ne doivent pas être co-administrés avec Viekirax (voir RCP rubrique 4.5). Exemples de substrats du CYP3A4 : chlorhydrate d'alfuzosine, amiodarone, Astémizole – terfénadine, cisapride, colchicine chez les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique , ergotamine – dihydroergotamine – ergonovine – méthylergométrine, acide fusidique, lovastatine – simvastatine – atorvastatine, midazolam oral – triazolam, pimozide, quétiapine, quinidine, salmétérol, sildénafil (lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire), ticagrélor. L'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir et de médicaments qui sont des inducteurs enzymatiques puissants ou modérés peut diminuer les concentrations plasmatiques de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir et réduire leur effet thérapeutique et ne doivent pas être co-administrés (voir RCP rubrique 4.5). Exemples d'inducteurs enzymatiques puissants ou modérés : Carbamazépine – phénytoïne – phénobarbital, Efavirenz – névirapine – étravirine, enzalutamide, mitotane, rifampicine, millepertuis (*Hypericum perforatum*). Il est attendu que l'administration concomitante de Viekirax avec ou sans dasabuvir et de médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 augmente les concentrations plasmatiques du paritaprévir et ne doivent pas être co-administrés avec Viekirax (voir RCP rubrique 4.5). Exemples d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 contre-indiqués :cobicistat, indinavir - lopinavir/ritonavir – saquinavir – tipranavir, itraconazole – kétoconazole – posaconazole – voriconazole, clarithromycine – télithromycine, conivaptan. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Résumé du profil de sécurité d'emploi Le profil de sécurité d'emploi repose sur les données cumulées à partir des études cliniques de phases 2 et 3 chez plus de 2 600 patients ayant reçu Viekirax et dasabuvir avec ou sans ribavirine. ***Viekirax et dasabuvir avec ribavirine chez les patients infectés par une hépatite C de génotype 1 (incluant des patients avec une cirrhose compensée)*** *:* Chez les patients traités par Viekirax et dasabuvir avec ribavirine, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (chez plus de 20 % des patients) étaient de la fatigue et des nausées. La proportion de patients ayant définitivement arrêté le traitement pour cause d'effets indésirables était de 0,2% (5/2 044). 0,2 *%* (5/2 044) des patients ont interrompu leur traitement en raison d'effets indésirables. 4,8 *%* (99/2 044) des patients ont eu une réduction de la dose de ribavirine en raison d'effets indésirables. *À l'exception de l'*augmentation des taux d'hyperbilirubinémie transitoire, le profil de sécurité d'emploi de Viekirax et du dasabuvir associés à la ribavirine chez les patients avec une cirrhose compensée a été comparable à celui observé chez les patients sans cirrhose. ***Viekirax et dasabuvir sans ribavirine chez les patients infectés par une hépatite C de génotype 1*** *:* Aucun patient n'a arrêté définitivement ou interrompu son traitement en raison d'effets indésirables. Liste tabulée des effets indésirables. Le Tableau 3 liste les effets indésirables pour lesquels un lien de causalité entre le paritaprévir/ombitasvir/ritonavir en association avec le dasabuvir et/ou la ribavirine et l'événement indésirable est possible. La plupart des effets indésirables présentés dans le Tableau 3 ont été de sévérité de grade 1 avec Viekirax et les schémas contenant le dasabuvir. Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ou très rare (< 1/10 000). **Tableau 3. Effets indésirables identifiés avec Viekirax en association avec le dasabuvir avec ribavirine* N = 2 044:** *Affections hématologiques et du système lymphatique :* Fréquent, Anémie - *Affections psychiatriques :* Très fréquent, Insomnie - *Affections gastro-intestinales :* Très fréquent, Nausées - *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* Très fréquent, Prurit - *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* Très fréquent, Asthénie – Fatigue. **Tableau 3. Effets indésirables identifiés avec Viekirax en association avec le dasabuvir sans ribavirine N = 588:** *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* Fréquent, Prurit. *L'ensemble des données inclut tous les patients infectés par un VHC de *génotype 1 des* études de phases 2 et 3, y compris les patients cirrhotiques. Remarque : pour les anomalies biologiques, se référer au Tableau 4. Description de certains effets indésirables. ***Anomalies biologiques :*** Les variations de certains paramètres biologiques sont décrites dans le Tableau 4. Un tableau à entrées parallèles simplifie la présentation, une comparaison directe entre les essais n'étant pas possible au vu des différents schémas d'étude. Voir le RCP pour le tableau complet. *Élévations des taux sériques d›ALAT :* Dans une analyse combinée des études cliniques de Viekirax et du dasabuvir avec et sans ribavirine, 1 % des patients ont présenté des taux sériques d'ALAT supérieurs à 5 *fois la limite supérieure de la normale (LSN) après le début du traitement. L'incidence de ces élévations a*yant *été* de 26 % chez les femmes prenant des médicaments concomitants contenant de l'éthinylestradiol, ces médicaments sont contre-indiqués avec Viekirax avec ou sans dasabuvir. Aucune augmentation de l'incidence d'élévations des ALAT n'a été observée avec les autres types d'œstrogènes couramment utilisés dans le traitement hormonal substitutif (par exemple estradiol et œstrogènes conjugués). De manière *générale*, les élévations des ALAT ont été asymptomatiques, sont survenues au cours des 4 premières semaines de traitement (délai moyen 20 *jours, intervalle 8-57* jours) et se sont résolues dans la plupart des cas avec la poursuite du traitement. Deux patients ont arrêté le traitement par Viekirax et le dasabuvir en raison de taux élevés des ALAT, dont une patiente prenant de l'éthinylestradiol. Trois patients ont interrompu le traitement par Viekirax et dasabuvir pendant un à sept jours, dont une patiente prenant de l'éthinylestradiol. Dans la majorité des cas, ces élévations des ALAT ont été transitoires et évaluées comme étant liées au médicament. Les élévations des ALAT n'étaient *généralement* pas associées à des é*lévations de la bilirubine. La cirrhose n'était pas un facteur de risque d'élévation des ALAT (voir* RCP rubrique 4.4). *Élévations des taux sériques de bilirubine :* Des élévations transitoires des taux sériques de la bilirubine (majoritairement indirecte) ont été observées chez les patients traités par Viekirax et dasabuvir avec la ribavirine, en lien avec l'inhibition des transporteurs de bilirubine OATP1B1/1B3 par le paritaprévir et avec l'hémolyse induite par la ribavirine. Les élévations de la bilirubine sont survenues après l'initiation du traitement, avec des valeurs maximales à la Semaine 1 de l'étude, et ont généralement disparu en cours de traitement. Les élévations de la bilirubine n'étaient pas associées aux élévations de l'aminotransférase. La fréquence des élévations de la bilirubine indirecte était inférieure chez les patients n'ayant pas reçu de ribavirine. ***Patients transplantés hépatiques*** *:* Le profil de sécurité d'emploi global chez les patients infectés par le VHC ayant subi une transplantation hépatique et ayant reçu Viekirax et le dasabuvir et la ribavirine (en addition à leur traitement immunosuppresseur) était similaire à celui des patients ayant été traités par Viekirax et le dasabuvir et la ribavirine dans les études cliniques de phase 3, bien que la fréquence de certains effets indésirables était augmentée. 10 patients (29,4%) ont eu au moins une valeur d'hémoglobine inférieure à 10g/dl après inclusion. 10 patients sur 34 (29,4%) ont eu une modification de la dose de ribavirine en raison d'une diminution de l'hémoglobine et 2,9% (1/34) ont interrompu le traitement par la ribavirine. La modification de dose de ribavirine n'a pas eu d'impact sur les taux de RVS. 5 patients ont eu besoin d'érythropoïétine, tous recevaient une dose quotidienne de 1000 à 1200 mg à l'initiation. Aucun patient n'a reçu de transfusion sanguine. ***Patients co-infectés VIH/VHC*** *:* Le profil de sécurité d'emploi global chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 était similaire à celui observé chez les patients mono-infectés. Des élévations transitoires de bilirubine totale >3 x LSN (principalement indirecte) sont survenues chez 17 patients (27,0%) ; 15 de ces patients recevaient de l'atazanavir. Aucun des patients ayant une hyperbilirubinémie n'avait présenté d'élévations concomitantes des aminotransférases. ***Population pédiatrique :*** La sécurité de Viekirax chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'a pas encore été établie. Aucune donnée n'est disponible. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **Luxembourg :** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** AbbVie Ltd, Maidenhead SL6 4XE, Royaume-Uni **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/14/982/001. **SUR PRESCRIPTION. DATE DE REVISION DU TEXTE :** 01/2015 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir RCP rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Exviera 250 mg, comprimé pelliculé **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de dasabuvir (sous forme de sodium monohydraté). Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 44,9 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Pour la liste complète des excipients, voir RCP rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE :** COMPRIMÉ PELLICULÉ (COMPRIMÉ). COMPRIMÉ PELLICULÉ BEIGE, DE FORME OVALE, DE 14,0 MM X 8,0 MM DE DIMENSIONS, ET PORTANT LA MENTION « AV2 » SUR UNE FACE. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** EXVIERA EST INDIQUÉ EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS DANS LE TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C CHRONIQUE (HCC) CHEZ LES ADULTES (VOIR RCP RUBRIQUES 4.2, 4.4 ET 5.1). POUR L'ACTIVITÉ EN FONCTION DU GÉNOTYPE DU VIRUS DE L'HÉPATITE C (VHC), VOIR RCP RUBRIQUES 4.4 ET 5.1. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** LE TRAITEMENT PAR EXVIERA DOIT ÊTRE INSTAURÉ ET SURVEILLÉ PAR UN MÉDECIN EXPÉRIMENTÉ DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HÉPATITE C CHRONIQUE**.** Posologie: La dose recommandée de dasabuvir est de 250 mg (un comprimé) deux fois par jour (matin et soir). Exviera ne doit pas être administré en monothérapie. Exviera doit être utilisé en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VHC (voir RCP rubrique 5.1). Se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit des médicaments utilisés en association avec Exviera. Les médicament(s) co-administré(s) recommandés et la durée de traitement pour Exviera en association sont indiqués dans le Tableau 1. **Tableau 1. Médicament(s) co-administré(s) recommandé(s) et durée de traitement pour Exviera en fonction de la population de patients** (Population de patients/ Traitement*/ Durée) : Génotype 1b, sans cirrhose/ Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir/12 semaines - Génotype 1b, avec cirrhose compensée/ Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + ribavirine/12 semaines - Génotype 1a, sans cirrhose/ Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + ribavirine*/12 semaines - Génotype 1a, avec cirrhose compensée/ Exviera + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + ribavirine*/24 semaines (voir RCP rubrique 5.1). * Remarque : suivre les recommandations posologiques pour le génotype 1a pour les patients infectés par un sous-type inconnu du génotype 1 ou par différents sous-type du génotype 1. *Oubli de doses :* En cas d'oubli d'une dose d'Exviera, la dose prescrite peut être prise dans les 6 heures. Si plus de 6 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise d'Exviera, la dose oubliée NE DOIT PAS être prise et le patient doit prendre la dose suivante conformément au schéma posologique habituel. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre une dose double. Populations particulières: ***Co-infection par le VIH-1*** *:* Suivre les recommandations posologiques présentées dans le Tableau 1. Pour les recommandations posologiques concernant les agents antiviraux contre le VIH, se référer aux rubriques 4.4 et 4.5 du RCP. Pour des informations supplémentaires, voir RCP rubriques 4.8 et 5.1. ***Patients transplantés hépatiques*** *:* Un traitement par Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en association avec la ribavirine est recommandé pendant 24 semaines chez les patients transplantés hépatiques. Une dose plus faible de ribavirine à l'instauration du traitement peut être appropriée. Dans l'étude menée chez des patients transplantés hépatiques, la posologie de la ribavirine était individualisée et la plupart des patients recevaient 600 à 800 mg par jour (voir RCP rubrique 5.1). Pour les recommandations posologiques concernant les inhibiteurs de la calcineurine, se référer à la rubrique 4.5 du RCP. ***Sujets âgés*** *:* Aucun ajustement posologique d'Exviera n'est recommandé chez les patients âgés (voir RCP rubrique 5.2). ***Insuffisance rénale*** *:* Aucun ajustement posologique d'Exviera n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir RCP rubrique 5.2). ***Insuffisance hépatique*** *:* Aucun ajustement posologique d'Exviera n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). La sécurité et l'efficacité du dasabuvir n'ont pas été établies chez les patients infectés par le VHC et présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ; cependant, aucun ajustement posologique ne devrait être requis d'après les études pharmacocinétiques. Exviera ne devrait pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir RCP rubrique 5.2). ***Population pédiatrique*** *:* La sécurité et l'efficacité du dasabuvir chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Les comprimés pelliculés sont à prendre par voie orale. Les patients doivent être informés qu'ils doivent avaler le comprimé entier (c.-à-d. les patients ne doivent pas mâcher, casser ou dissoudre le comprimé). Afin d'optimiser leur absorption, les comprimés d'Exviera doivent être pris avec de la nourriture, indépendamment de la teneur en matière grasse et en calories (voir RCP rubrique 5.2). **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Utilisation de médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que la plupart des contraceptifs oraux combinés ou des anneaux vaginaux contraceptifs (voir RCP rubriques 4.4 et 4.5). L'administration concomitante d'Exviera et de médicaments qui sont des inducteurs enzymatiques puissants ou modérés peut diminuer les concentrations plasmatiques du dasabuvir et réduire son effet thérapeutique (voir RCP rubrique 4.5). Exemples d'inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital - éfavirenz, névirapine, étravirine - enzalutamide – mitotane – rifampicine - millepertuis (*Hypericum perforatum*). Les médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP2C8 peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du dasabuvir et ne doivent pas être co-administrés avec Exviera (voir RCP rubrique 4.5). Exemples d'inhibiteurs du CYP2C8 contre-indiqués : gemfibrozil. Exviera est administré avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Pour les contre-indications avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. **EFFETS INDÉSIRABLES** : Résumé du profil de sécurité d'emploi : Le profil de sécurité d'emploi repose sur les données cumulées à partir des études cliniques de phases 2 et 3 chez plus de 2 600 patients ayant reçu Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine. ***Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ribavirine (incluant des patients avec une cirrhose compensée)*** : Chez les patients traités par Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec la ribavirine, les effets indésirables les plus souvent rapportées (chez plus de 20 % des patients) étaient de la fatigue et des nausées. La proportion de patients ayant définitivement arrêté le traitement pour cause d'effets indésirables était de 0,2 % (5/2 044). 0,2 % (5/2 044) des patients ont interrompu leur traitement en raison d'effets indésirables. 4,8 % (99/2 044) des patients ont eu une réduction de la dose de ribavirine en raison d'effets indésirables. À l'exception de l'augmentation des taux d'hyperbilirubinémie transitoire, le profil de sécurité d'emploi d'Exviera et de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec la ribavirine chez les patients avec une cirrhose compensée a été comparable à celui observé chez les patients sans cirrhose. ***Exviera et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir sans ribavirine*** *:* Aucun patient n'a arrêté définitivement ou interrompu son traitement en raison d'effets indésirables. Liste tabulée des effets indésirables. Le Tableau 3 liste les effets indésirables pour lesquels un lien de causalité entre le dasabuvir, en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, avec ou sans ribavirine et l'événement indésirable est possible. La plupart des effets indésirables présentés dans le Tableau 3 ont été de sévérité de grade 1 avec Exviera et les schémas contenant l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ou très rare (< 1/10 000). T**ableau 3. Effets indésirables identifiés avec Exviera en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et la ribavirine* N = 2 044:** *Affections hématologiques et du système lymphatique :* Fréquent, Anémie - *Affections psychiatriques :* Très fréquent, Insomnie - *Affections gastro-intestinales :* Très fréquent, Nausées - *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* Très fréquent, Prurit **-** *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* Très fréquent, Asthénie – Fatigue. **Tableau 3. Effets indésirables identifiés avec Exviera en association avec l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir N = 588 :** *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* Fréquent, Prurit. * L'ensemble des données inclut tous les patients infectés par un VHC de *génotype 1 des phases 2 et 3 des essais, y compris les patients cirrhotiques. Remarque : pour les anomalies biologiques, se référer au Tableau 4.* Description de certains effets indésirables. ***Anomalies biologiques*** *:* Les variations de certains paramètres biologiques sont décrites dans le Tableau 4. Un tableau à entrées parallèles simplifie la présentation, une comparaison directe entre les essais n'étant pas possible au vu des différents schémas d'étude. Voir le RCP pour le tableau complet. *Élévations des taux sériques d›ALAT :* Dans une analyse combinée des études cliniques d'Exviera et de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec et sans ribavirine, 1 % des patients ont présenté des taux sériques d'ALAT supérieurs à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) après le début du traitement. L'incidence de ces élévations ayant été de 26 % chez les femmes prenant des médicaments concomitants contenant de l'éthinylestradiol, ces médicaments sont contre-indiqués avec Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Aucune augmentation de l'incidence d'élévations des ALAT n'a été observée avec les autres types d'œstrogènes systémiques couramment utilisés dans le traitement hormonal substitutif (par exemple estradiol et œstrogènes conjugués). De manière générale, les élévations des ALAT ont été asymptomatiques, sont survenues au cours des 4 premières semaines de traitement (délai moyen 20 jours, intervalle 8-57 jours) et se sont résolues dans la plupart des cas avec la poursuite du traitement. Deux patients ont arrêté le traitement par Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en raison de taux élevés des ALAT, dont une patiente prenant de l'éthinylestradiol. Trois patients ont interrompu le traitement par Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir pendant un à sept jours, dont une patiente prenant de l'éthinylestradiol. Dans la majorité des cas, ces élévations des ALAT ont été transitoires et évaluées comme étant liées à Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir. Les élévations des ALAT n'étaient généralement pas associées à des élévations de la bilirubine. La cirrhose n'était pas un facteur de risque d'élévation des ALAT (voir RCP rubrique 4.4). *Élévations des taux sériques de bilirubine :* Des élévations transitoires des taux sériques de la bilirubine (majoritairement indirecte) ont été observées chez les patients traités par Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec la ribavirine, en lien avec l'inhibition des transporteurs de bilirubine OATP1B1/1B3 par le paritaprévir et avec l'hémolyse induite par la ribavirine. Les élévations de la bilirubine sont survenues après l'initiation du traitement, avec des valeurs maximales à la Semaine 1 de l'étude, et ont généralement disparu en cours de traitement. Les élévations de la bilirubine n'étaient pas associées aux élévations de l'aminotransférase. La fréquence des élévations de la bilirubine indirecte était inférieure chez les patients n'ayant pas reçu de ribavirine. ***Patients transplantés hépatiques*** : Le profil de sécurité d'emploi global chez les patients infectés par le VHC, ayant subi une transplantation hépatique et ayant reçu Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et la ribavirine (en addition à leurs médicaments immunosuppresseurs) était similaire à celui des patients ayant été traités par Exviera et l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et la ribavirine dans les études cliniques de phase 3, bien que la fréquence de certains effets indésirables était augmentée. 10 patients (29,4 %) ont eu au moins une valeur d'hémoglobine inférieure à 10 g/dl après inclusion. 10 patients sur 34 (29,4 %) ont eu une modification de la dose de ribavirine en raison d'une diminution de l'hémoglobine et 2,9 % (1/34) ont interrompu le traitement par la ribavirine. La modification de dose de ribavirine n'a pas eu d'impact sur les taux de RVS. 5 ont eu besoin d'érythropoïétine, tous recevaient une dose quotidienne de 1000 à 1200 mg à l'initiation. Aucun patient n'a reçu de transfusion sanguine. ***Patients co-infectés VIH/VHC*** *:* Le profil de sécurité d'emploi global chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH-1 était similaire à celui observé chez les patients mono-infectés. Des élévations transitoires de bilirubine totale >3 x LSN (principalement indirecte) sont survenues chez 17 patients (27,0 %) ; 15 de ces patients recevaient de l'atazanavir. Aucun des patients ayant une hyperbilirubinémie n'avait présenté d'élévations concomitantes des aminotransférases. ***Population pédiatrique*** *:* La sécurité d'Exviera chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'a pas encore été établie. Aucune donnée n'est disponible. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles. Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **Luxembourg :** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** AbbVie Ltd Maidenhead, SL6 4XE, Royaume-Uni. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/14/983/001. **DATE DE REVISION DU TEXTE** 01/2015. **SUR PRESCRIPTION MÉDICALE**. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.



Microangiopathie thrombotique

A quoi reconnaît-on un purpura thrombotique thrombocytopénique ?

C'est facile, vous répondront les hématologues. Il suffit de rechercher les 5 signes pathognomoniques, une anémie hémolytique, une thrombopénie, une fièvre, une insuffisance rénale et des signes neurologiques sauf… qu'ils sont rarement présents (5% - 11% des cas) et peuvent faire penser entre autres, au syndrome hémolytique et urémique, une autre microangiopathie. Un point sur les certitudes et les incertitudes du diagnostic qui ne peut être différé sous peine de voir s'aggraver le pronostic.

Dr Claude Biéva

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) sont deux formes de microangiopathies thrombotiques (MAT) aux présentations cliniques et biologiques parfois proches. Le PTT se distingue par le fait qu'il résulte d'un défaut de clivage protéolytique du facteur de von Willebrand en raison d'une déficience héréditaire ou acquise de l'enzyme ADAMTS13 (A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin type 1). Les taux de certaines fractions du complément sont caractéristiques: un taux élevé de C5a et C5b-9 associé à une activité ADAMTS13 normale évoque plus un SHUa qu'un PTT. Sur le plan épidémiologique, l'incidence des formes idiopathiques du PTT est estimée à environ 5 cas/million/an et celle des formes associées à un déficit sévère d'ADAMTS13 (<10%) à environ 2 cas/million d'habitants/an. Le diagnostic de PTT doit être évoqué devant 5 signes pathognomoniques que sont l'anémie, la thrombopénie, la fièvre, les atteintes rénale et neurologique.

La clinique d'un PTT

La clinique est hétérogène traduisant l'atteinte multi-organes qui fait que le patient peut être vu par un hématologue, un néphrologue, un infectiologue, un interniste, un neurologue et même être admis en réanimation. Dans cette série de 27 patients[1], on note une maladie auto-immune associée du type lupus érythémateux systémique, un syndrome de Gougerot-Sjögren, un PTI avec rechutes itératives, voire

même une cryoglobulinémie mixte sur hépatite C chronique. Les anomalies neurologiques vont de modérées (céphalées, confusion transitoire) à sévères (signes de focalisation, épilepsie, AVC, troubles de la conscience). L'imagerie cérébrale (tomodensitométrie, IRM) montre parfois des images d'ischémie vasculaire. Les anomalies néphrologiques sont une insuffisance rénale aiguë modérée ou sévère, avec une protéinurie supérieure à 0,3 gr/24 heures. D'autres organes peuvent être touchés avec un tiers des patients qui présentent une atteinte gastro-intestinale modérée (nausées, vomissements, douleurs, diarrhées), ou sévère (pancréatite aiguë, hémorragie digestive).

La biologie d'un PTT

Le bilan biologique montre une thrombopénie, une anémie hémolytique et une schizocytose au frottis sanguin. Les tests de coagulation (taux de prothrombine, temps de céphaline activée) sont quasiment toujours normaux excepté en cas d'atteinte hépatique ou lors d'un traitement anticoagulant préexistant. En particulier, un syndrome inflammatoire avec une CRP élevée est rarement présent et minime. L'atteinte biologique hépatique est présente chez quasiment la moitié des patients, de même que l'atteinte myocardique objectivée par une augmentation des troponines. Le critère diagnostique[2] est un taux d'ADAMTS13 < 10 %, qui permet de s'affranchir des diagnostics différentiels des autres MAT, un SHUa, un syndrome des anti-phospholipides, ou autres. Ce dosage est rarement disponible en urgence et son résultat ne doit pas retarder la mise en route d'un traitement. Dans le cadre des PTT acquis, la recherche d'anticorps anti-ADAMTS13 doit être demandée même si elle est rarement contributive.

Echec aux MAT

Le traitement fait appel en première intention aux échanges plasmatiques (EP), associé éventuellement à une corticothérapie à 1 mg/kg/j, avec une diminution progressive sur 6 semaines. Dans les cas de maladies auto-immunes associées, la corticothérapie est maintenue à vie. Le nombre de séances de EP est laissé au choix du clinicien, avec tantôt un arrêt à la normalisation des plaquettes, tantôt un relais par du plasma frais congelé. Une autre option est le rituximab[3], un anticorps monoclonal anti-CD20, donné en quatre fois, indiqué en cas de rechutes entre les séances de EP ou pour un PTT réfractaire ou une persistance des anticorps anti-ADAMTS13 malgré une normalisation biologique. L'évolution est en général favorable avec toutefois un taux de mortalité estimé à 15%. Plus récemment est apparu le traitement par éculizumab[4], un anticorps monoclonal qui bloque la fraction C5 et donc la synthèse du complexe d'attaque membranaire C5b-9. Son efficacité a été initialement démontrée dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne et il est aujourd'hui indiqué dans le SHUa, une autre microangiopathie thrombotique. Dans une étude pivotale, 80% des patients traités ont une normalisation des paramètres hématologiques. On note aussi une réduction statistiquement significative du nombre d'échanges/perfusions de plasma et nouveaux cas de dialyse et une amélioration de la fonction rénale

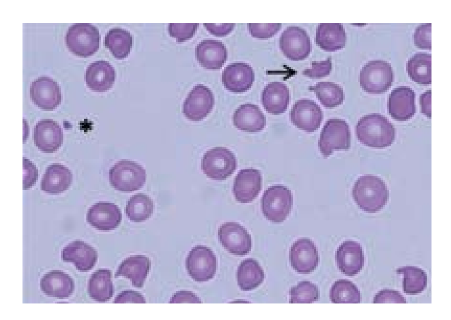
Purpura thrombotique thrombocytopénique et activité ADAMTS13

Une valeur diagnostique et pronostique confirmée

L'activité de l'enzyme ADAMTS13 n'est pas seulement un élément-clé du diagnostic. Une étude récente montre que c'est aussi un marqueur prédictif d'une réponse aux échanges plasmatiques.

La déficience de ADAMTS13, l'enzyme protéolytique du facteur de von Willebrand, est pathognomonique du purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). Elle a pour conséquence une accumulation plasmatique d'un complexe anormalement large du facteur de von Willebrand. L'incidence des formes idiopathiques du PTT associé à un déficit sévère d'ADAMTS13 est estimée à environ 2 cas/million d'habitants/année, avec un risque plus élevé chez les femmes et dans la population afro-américaine. En plus d'un argument diagnostique, la mesure de l'activité ADAMTS13 a une valeur pronostique. Dans cette étude[1] chez des patients avec un PTT acquis, les auteurs ont comparé des patients avec une remontée > 10% de l'activité et sans remontée au cours de 7 séances quotidiennes de EP. Cette remontée de l'activité >10% est significativement associée à une réponse clinique ($p < 0,01$). En contraste, les patients avec moins de 10% d'amélioration de l'activité en une semaine ont un mauvais pronostic avec des exacerbations de PTT, une non-réponse au traitement ou un décès. On sait aussi qu'une activité ADAMTS13 initiale de moins de 10% combinée à un titre d'anticorps inhibiteurs d'ADAMTS13 élevé à plus de 2 unités de Bethesda est associée à un mauvais pronostic et signe un risque plus élevé de récidive.

Référence:
1.Wu N, et al. Diagnostic and prognostic values of ADAMTS13 activity measured during daily plasma exchange therapy in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfusion. 2015 Jan;55(1):18-24. doi: 10.1111/trf.12762. Epub 2014 Jun 23.



Présence de shizocytes et thrombocytopénie caractéristique d'une anémie hémolytique par microangiopathie (Galliivan CD, et al. BMC Hematol 2014).

et de la qualité de vie. L'éculizumab est souvent l'option de la dernière chance dans des MAT post-greffe[5] rénale, cardiaque ou de cellules souches.

Les messages

Le PTT est une microangiopathie thrombotique avec atteinte viscérale systémique dont la mortalité est élevée. Le diagnostic reste difficile à poser. Les signes pathognomoniques sont rarement présents signifiant qu'un tableau purement hématologique doit déjà suffire à évoquer le diagnostic et à demander en urgence un dosage de l'activité ADAMTS13 décisif en cas de taux <10%. Le caractère mécanique de l'hémolyse est affirmé par la présence de schizocytes dans la plupart des cas (93%). La thrombopénie est toujours présente et le plus souvent profonde. Le traitement de première ligne fait appel aux échanges plasmatiques et corticoïdes. Le rituximab et l'éculizumab sont deux options à considérer en cas de non-réponse à une première ligne et dans les formes graves rapidement évolutives. Un diagnostic et un traitement précoce sont la clé du succès… ■

Références:

1. Deroux A, et al. Rev Med Int 2015 in press.
2. Veyradier A, et al. Med Sci 2011;27:1097-105
3. Froissart A, et al. Crit Care Med 2012;40:104-11
4. Schmidtko J, et al. Am J Kidney Dis. 2013 Feb;61(2):289-99
5. Noone D, et al. Am J Transplant. 2012 Sep;12(9):2546-53

Cas clinique

Un purpura thrombotique thrombocytopénique réfractaire[1]

Ce patient de 64 ans avec des antécédents de diabète et d'hypertension présente une faiblesse gauche, des crises épileptiques et des céphalées. La sérologie virale (VIH, VHB, VHC) est négative. L'hémoglobine est à 9 gr/dL, les plaquettes à 13K/µL, les LDH à 954 IU/L, l'haptoglobine est <30 mg/dL et l'eGFR à 50. Au frottis, on détecte 4-5 schizocytes/champ. L'activité ADAMTS13 est < 5%, avec un taux d'inhibiteurs de 1,1 BU. Le C4 est inférieur à 10 mg/dL et le taux de C3 est abaissé (75,3 mg/dL). Le patient est traité par prednisone per os (1 mg/kg/j) et 6 échanges plasmatiques suivis de rituximab 375 mg. Au vu de complications neurologiques et de l'aggravation clinique de sa microangiopathie, il est mis sous éculizumab 900 mg avec dans les heures qui suivent une amélioration de ses plaquettes de 8 K/µL à 21 K/µL puis 47 K/µL, 12 heures plus tard. Après une deuxième dose, les plaquettes sont à 117 K/µL et continuent de s'élever.

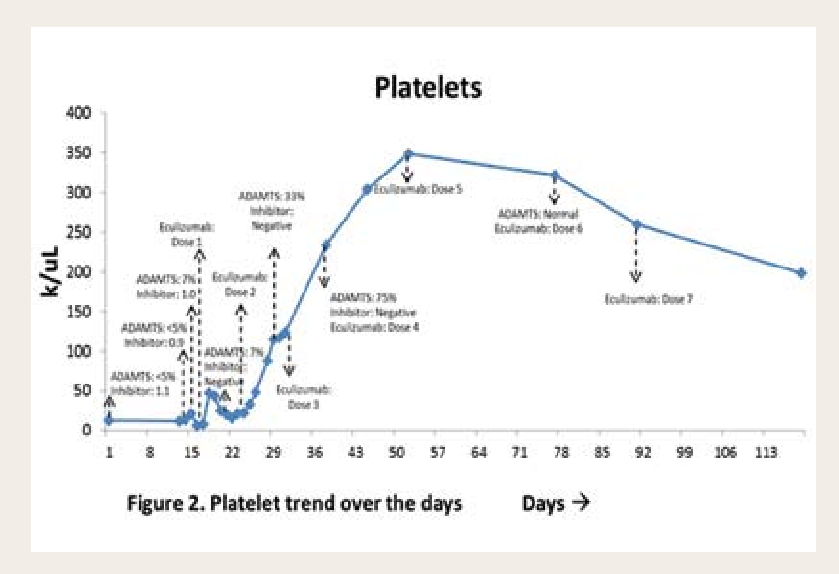


Figure 2. Platelet trend over the days Days →

L'éculizumab 900 mg est poursuivi 1x/semaine pendant 4 semaines. L'activité ADAMTS13 remonte à 75%

L'éculizumab est conservé jusqu'à normalisation de tous les autres paramètres (LDH, C3, C4…). Pourquoi l'éculizumab ? Les échanges plasmatiques sont la pierre angulaire du traitement du PTT, l'inhibition du complément par l'éculizumab est le traitement de choix du SHUa. Chez ce patient, le choix s'est porté sur l'éculizumab en postulant un PTT avec un dysfonctionnement de la voie alterne du complément qui ne semble pas spécifique du SHUa2. A signaler que l'arrêt de l'éculizumab a été associé à une récidive du PTT et le traitement a dû être repris jusqu'à normalisation. C'est le premier cas de PTT confirmé qui est traité avec succès par l'éculizumab, avec une rémission persistante au-delà de 3 mois après arrêt du médicament.

Références :

1. Kaur H, et al. ASH 2014;#2794
2. Sinkovits G, et al. Prilozi 2014; 35(1):115-22

Vaccination antipneumococcique: quelles nouvelles a-t-on pu glaner dans le cadre de l'ECCMID 2015 ?

À l'occasion du 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) qui se tenait cette année à Copenhague, quelques experts de renom ont donné un aperçu des toutes nouvelles données de l'impact de la vaccination antipneumococcique dans une population pédiatrique et dans une population adulte.

Efficacité de la vaccination antipneumococcique chez l'enfant

Streptococcus pneumoniae est la cause la plus répandue de maladies infectieuses bactériennes sévères dans le monde. Selon une estimation de l'OMS, les infections à pneumocoque sont responsables chaque année du décès de 1,4 million d'enfants.

«Après l'introduction dans le calendrier vaccinal pédiatrique du vaccin polysaccharidique conjugué 7-valent (Prevenar®) en 2000 et du vaccin polysaccharidique conjugué 13-valent (Prevenar 13®) en 2009, une baisse marquée des infections invasives à pneumocoque a été observée chez les enfants de moins de 2 ans.[1] La vaccination avec un vaccin pneumococcique conjugué réduit le portage nasopharyngé (carriage) des sérotypes pneumococciques présents dans le vaccin, appelés sérotypes vaccinaux.[5] Cette baisse de prévalence du portage induit également une diminution importante des infections à pneumocoque causées par les sérotypes vaccinaux dans d'autres groupes d'âge, en raison de la transmission limitée des sérotypes vaccinaux. Cet effet indirect de la vaccination par le vaccin conjugué chez les jeunes enfants a été observé dans divers pays et est associé à un bénéfice clinique et économique considérable. En Norvège, la vaccination pédiatrique par le vaccin conjugué a ainsi entraîné une baisse significative des infections invasives à pneumocoque chez les enfants de moins de 2 ans, passant de 77 pour 100 000 en 2005 à 8,1 pour 100 000 en 2012.1 Une diminution significative de l'incidence des infections invasives à pneumocoque a par ailleurs été notée chez les enfants de 2 à 4 ans et chez les adultes de 65 ans et plus (Figure 1),» déclare le Dr Mark van der Linden *(University Hospital, Aix-La-Chapelle, Allemagne).*

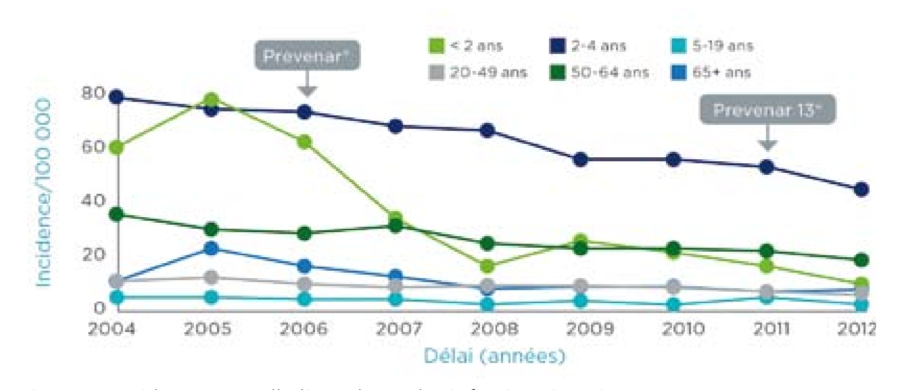


Figure 1. Incidence annuelle liée à l'âge des infections invasives à pneumocoque provoquées par tous les sérotypes dans les différents groupes d'âge en Norvège (Prevenar® introduit en juillet 2006 et Prevenar 13® introduit en avril 2011)[1].

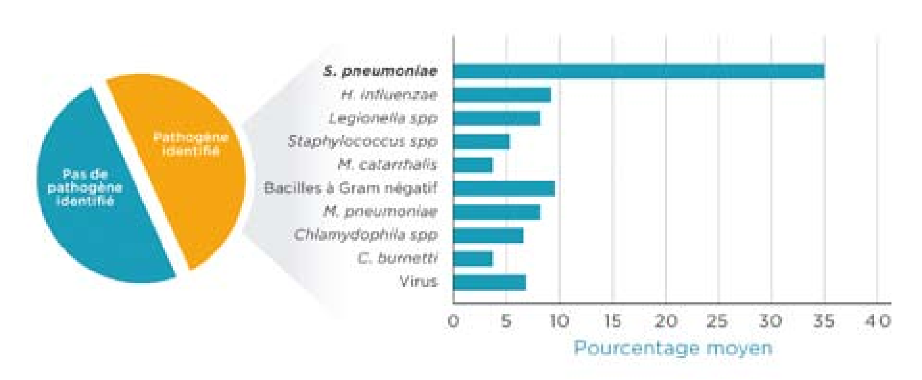


Figure 2. En Europe, Streptococcus pneumoniae est le pathogène le plus souvent isolé dans la pneumonie.[3]

La pneumonie à pneumocoque chez l'adulte

La pneumonie est associée à une importante morbi-mortalité chez le sujet âgé. Le nombre annuel de cas de pneumonie est estimé à 18,2 sur 1000 dans le groupe des 65-69 ans et peut s'élever à 52,3 sur 1000 chez les personnes de 85 ans ou plus.[2]

«*Streptococcus pneumoniae* est la cause la plus fréquente de pneumonie chez l'adulte et est isolée dans environ 35 % des cas de pneumonie en Europe (Figure 2).[3]

L'agent causal ne peut toutefois pas être mis en évidence chez la moitié des patients et il se peut donc que le pourcentage réel d'infections à *S. pneumoniae* soit encore beaucoup plus élevé dans la pratique. La pneumonie débouche sur une hospitalisation dans 27 à 64 % des cas et se révèle même fatale dans environ 10 % des cas. Pour toutes ces raisons, une prévention efficace de la pneumonie à pneumocoque et des infections invasives à pneumocoque constitue une priorité de santé publique. La vaccination active pour la prévention des infections invasives et de la pneumonie à pneumocoque chez l'adulte et le sujet âgé représente une option séduisante,» affirme le Professeur Antoni Torres *(Hospital Clinic of Barcelona, Espagne).*

L'étude CAPiTA *(Community Acquired Pneumonia Trial in Adults)*: vaccination antipneumococcique chez l'adulte

Le Professeur Marc Bonten (*UMC Utrecht, Pays-Bas*) a présenté, en sa qualité d'investigateur principal, les résultats de l'étude CAPiTA (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*).[4] Dans cette étude en double aveugle contrôlée par placebo, les 84 496 volontaires sains âgés de 65 ans et plus ont été randomisés pour recevoir une vaccination par le Prevenar 13® (n = 42 240) ou par placebo (n = 42 256). Le critère d'évaluation principal de l'étude CAPiTA était l'efficacité du Prevenar 13® en termes de prévention du premier épisode démontré de pneumonie à pneumocoque due à un sérotype vaccinal (pneumonie-TV).

Tableau 1. L'étude CAPiTA: objectifs primaires et secondaires.[4]

Critère d'évaluation	Groupe de vaccination		Efficacité (%)	IC à 95 %	Valeur de p
	Prevenar 13® (n = 42.240)	Placebo (n = 42.256)			
Premier épisode démontré de pneumonie à pneumocoque due à un sérotype vaccinal	49	90	45,56%	(21,82 à 62,49)	0,0006
Premier épisode démontré de pneumonie à pneumocoque non bactériémique et non invasive due à un sérotype vaccinal	33	60	45,00%	(14,21 à 65,31)	0,0067
Premier épisode démontré d'infection invasive à pneumocoque due à un sérotype vaccinal	7	28	75,00%	(41,43 à 90,78)	0,0005

La pneumonie est associée à une importante morbidité et mortalité chez le sujet âgé.

«Dans notre étude, nous avons relevé un premier épisode démontré de pneumonie à pneumocoque due à un sérotype vaccinal chez 49 personnes du groupe Prevenar 13® contre 90 personnes du groupe placebo (Tableau 1). Le Prevenar 13® est donc associé à une efficacité significative et cliniquement pertinente pour le critère d'évaluation principal de plus de 45 %. L'efficacité du Prevenar 13, par rapport aux critères d'évaluation secondaires, a été démontrée d'une part, par une diminution de 45% du premier épisode de pneumonie à pneumocoque non bactériémique et non invasive due à un sérotype vaccinal et d'autre part, par une diminution de 75% du premier épisode d'infection invasive à pneumocoque due à un sérotype vaccinal,» précise le Professeur Marc Bonten.

Entretien avec le Professeur Marc Bonten

Le Professeur Bonten est chef du service de microbiologie médicale de l'UMC Utrecht. La rédaction de 'La référence médicale' a pu discuter longuement avec le Professeur Marc



Figure 3. Professeur Marc Bonten.

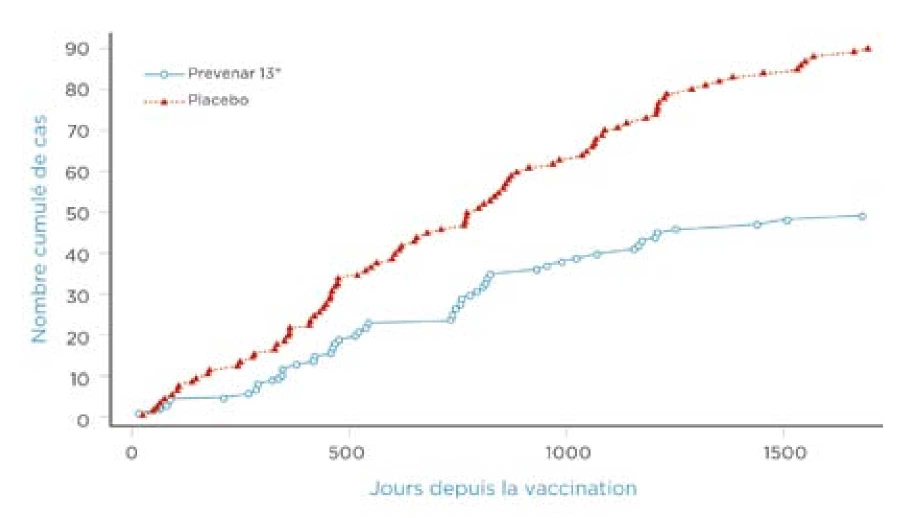


Figure 4. Critère d'évaluation principal de l'étude CAPiTA: nombre cumulé de cas de pneumonie à pneumocoque due à un sérotype vaccinal dans le groupe placebo et le groupe Prevenar 13®.

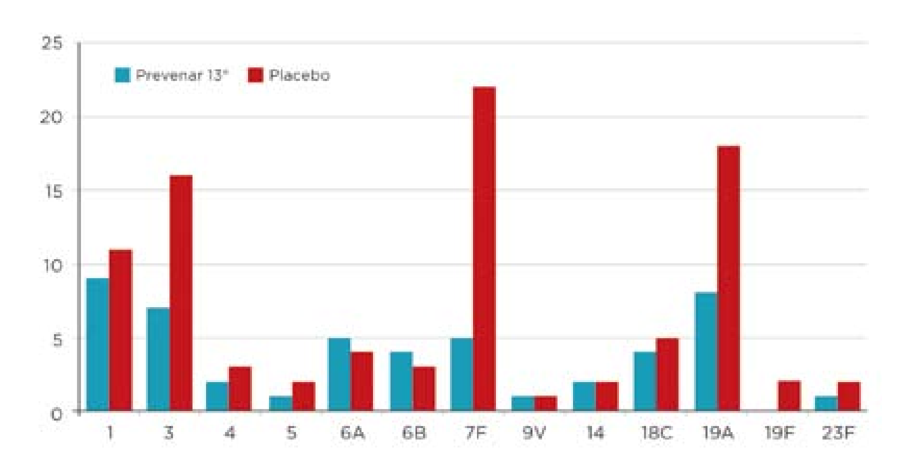


Figure 5. Premier épisode de pneumonie à pneumocoque due à un sérotype vaccinal dans l'étude CAPiTA: Prevenar 13® versus placebo en fonction du sérotype.

Bonten – par ailleurs investigateur principal de l'étude CAPiTA – des résultats de cette étude à grande échelle.

La référence médicale: Pouvez-vous commenter brièvement les principaux résultats obtenus avec la vaccination par le Prevenar 13® dans l'étude CAPiTA ?

Professeur Marc Bonten: Les principales découvertes étayées par l'étude CAPiTA sont, d'une part, la diminution de 45 % du risque de pneumonie due à une infection à pneumocoque, que ce pathogène soit ou non présent également dans la circulation sanguine. D'autre part, la diminution de 75 % du risque d'infection invasive à pneumocoque est évidemment aussi impressionnante. Enfin, je suis convaincu qu'il est très rassurant que l'efficacité du Prevenar 13® reste maintenue pendant toute la période de suivi de l'étude CAPiTA (quatre ans). Ces résultats s'avèrent très importants pour de nombreux cliniciens en raison du besoin élevé d'un vaccin antipneumococcique efficace chez le sujet âgé.[6] Selon la plupart des scientifiques et des autorités, le vaccin polysaccharidique 23-valent ne répond pas à cet important besoin.[7-8] C'est pourquoi dans divers pays – notamment aux Pays-Bas où nous avons réalisé l'étude CAPiTA – le vaccin polysaccharidique pneumococcique 23-valent n'a pas été recommandé par le conseil de la santé dans une population âgée.

Le programme de vaccination pédiatrique antipneumococcique confère naturellement une immunité de groupe chez les sujets âgés. Dans l'étude CAPiTA, nous avons cependant pu démontrer que nous pouvons, grâce à une protection vaccinale directe avec le Prevenar 13®, obtenir un effet protecteur supplémentaire en termes de pneumonie et d'infection invasive à pneumocoque chez les adultes âgés.

La référence médicale: Devons-nous adapter la politique de vaccination antipneumococcique sur la base des résultats obtenus dans l'étude CAPiTA ?

Professeur Marc Bonten: La décision de certains pays d'adapter leur politique de vaccination sur la base des résultats de l'étude CAPiTA dépendra selon moi non seulement des résultats probants d'études cliniques, mais aussi du rapport coût-efficacité de la vaccination par le Prevenar 13®. Pour ce qui est des Pays-Bas, une analyse de coût-efficacité a déjà été effectuée sur la base des résultats de l'étude CAPiTA. Il ressort que la vaccination par le Prevenar 13® présente un très bon rapport coût-efficacité chez les adultes âgés. Je conçois néanmoins que les systèmes de santé diffèrent d'un pays à l'autre et que cet exercice devra donc être réitéré dans certains pays. Entre-temps aux États-Unis, l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) recommande systématiquement la vaccination par le Prevenar 13® depuis septembre 2014 à tous les adultes de 65 ans et plus. En Belgique également, le Conseil

Supérieur de la Santé a émis un avis favorable concernant l'utilisation du Prevenar 13® chez l'adulte à risque.

La référence médicale: La distribution des sérotypes relative au nombre de cas de pneumonies et d'infections invasives à pneumocoque dans l'étude CAPiTA était la plus élevée pour les sérotypes 3, 7F et 19A. Cela vous a-t-il surpris (Figure 5) ?

Professeur Marc Bonten: Cela n'a rien d'étonnant. Nous ne devons effectivement pas oublier que le nombre de sérotypes pneumococciques circulants qui sont contenus dans le vaccin pneumococcique utilisé pour la vaccination pédiatrique diminue aussi fortement chez les adultes âgés sous l'effet de l'immunité de groupe. Aux Pays-Bas, le VPC10 (Synflorix®) est utilisé pour la vaccination pédiatrique et ce vaccin ne contient ni le sérotype 3, ni le sérotype 19A. Il n'est donc pas étonnant que dans le groupe placebo de l'étude CAPiTA, ces sérotypes pneumococciques présentent l'incidence la plus élevée tant de pneumonie que d'infections invasives à pneumocoque.

Bonne nouvelle: la vaccination par le Prevenar 13® fait significativement baisser le nombre d'infections dues à ces sérotypes pneumococciques chez les personnes âgées.

Entretien avec le Professeur Joe Schmitt

Le Professeur Joe Schmitt est pédiatre et l'un des chercheurs de Pfizer qui sont impliqués dans le développement de l'utilisation du Prevenar 13® chez l'adulte.

La référence médicale: Quels sont – selon vous – les éléments les plus probants pour convaincre les agences sanitaires et les médecins des avantages d'une vaccination par le Prevenar 13® ?



Figure 6. Professeur Joe Schmitt.

Professeur Joe Schmitt: Pour résumer les résultats de l'étude CAPiTA, j'utilise toujours la thèse des «45 %, 45 % et 75 %». Comme on le sait, le Prevenar 13® entraîne une diminution de 45 % du nombre de pneumonies provoquées par les 13 sérotypes vaccinaux présents dans le vaccin. Plus important encore: le Prevenar 13® réduit également le nombre de pneumonies extra-hospitalières non bactériémiques de 45 %. Environ 90 % des pneumonies observées chez les adultes âgés sont des pneumonies non bactériémiques. On sait que le vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent n'a quasi aucun effet sur les pneumonies non bactériémiques.[8] Enfin, il y a la baisse impressionnante de 75 % des infections invasives à pneumocoque que dans le groupe Prevenar 13®. Une réduction de 45 % de l'incidence de la pneumonie est considérée comme non optimale par certains, mais nous ne devons pas perdre de vue que dans une population âgée, des pourcentages d'efficacité d'environ 50 % sont normaux. Tant les vaccins antigrippaux que le vaccin contre le zona récemment introduit enregistrent des pourcentages comparables. ■

Dans l'étude CAPiTA (Community Acquired Pneumonia Trial in Adults) réalisée auprès d'adultes âgés, le Prevenar 13® a été associé à une baisse significative de 45 % du risque de pneumonie due à un sérotype vaccinal et de 75 % du risque d'infection invasive à pneumocoque due à un sérotype vaccinal.[4]

Dr. F. Schraepen

Article réalisé par La référence médicale à la demande de Pfizer. Les propos recueillis par le journaliste n'engagent que l'interviewé.
150605 – June 2015

Références

1. Steens A, et al. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. Vaccine 2013; 31 (52): 6232-6238.
2. Jackson ML, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. Clinical Infectious Disease 2004; 39: 1642-1650.
3. Welte T, et al. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. Thorax 2012; 67 (1): 71-79.
4. Bonten M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. The New England Journal of Medicine 2015; 372: 1114-1125.
5. S. Obaro, R. Adegbola, The pneumococcus: carriage, disease and conjugate vaccines. Journal of Medical Microbiology 2002; 51 (2): 98-104
6. European Medicines Agency. CHMP. Variation Assessment Report. London, United Kingdom: European Medicines Agency; 2011.
7. Khoie T, et al. FDA briefing document. Prevnar 13TM (PCV13): Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine (Diphtheria CRM197 Protein). Available from: http://tinyurl.com/np7tcge Accessed March 2015.
8. US Food and Drug Administration. Summary Basis for Regulatory Action. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; December 29, 2011.

Prix public : € 72,44

DÉNOMINATION DU MEDICAMENT : Prevenar 13 suspension injectable. Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (13-valent, adsorbé). **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** 1 dose (0,5 ml) contient : Polyoside pneumococcique sérotype 1 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 3 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 4 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 5 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 6A 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 6B 4,4µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 7F 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 9V 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 14 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 18C 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 19A 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 19F 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 23F 2,2µg, conjugué à la protéine vectrice CRM_{197} et adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,125 mg d'aluminium). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Suspension injectable. Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension homogène blanche. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à 17 ans. Immunisation active pour la prévention des infections invasives et de la pneumonie, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées. Prevenar 13 doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte du risque des infections invasives et de la pneumonie dans les différentes classes d'âge, des comorbidités sous-jacentes ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Les schémas vaccinaux avec Prevenar 13 doivent suivre les recommandations officielles. **Posologie** Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans Il est recommandé que les nourrissons qui ont reçu une première dose de Prevenar 13 terminent le schéma de vaccination avec Prevenar 13. Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois ***Primovaccination en trois doses*** Le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant généralement administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. ***Primovaccination en deux doses*** Comme alternative, lorsque Prevenar 13 est administré dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé chez le nourrisson, un schéma à trois doses, de 0,5 ml chacune, peut être utilisé. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 2 mois puis une deuxième dose 2 mois plus tard. La troisième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. Prématurés (< 37 semaines de gestation) Chez les prématurés, le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. Nourrissons et enfants non vaccinés âgés ≥ 7 mois ***Nourrissons âgés de 7 à 11 mois*** Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie. ***Enfants âgés de 12 à 23 mois*** Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses. ***Enfants âgés de 2 à 17 ans*** Une seule dose de 0,5 ml. Schéma vaccinal de Prevenar 13 pour les nourrissons et enfants préalablement vaccinés par Prevenar (7-valent) (sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae*) Prevenar 13 contient les 7 mêmes sérotypes que ceux inclus dans Prevenar et utilise la même protéine vectrice CRM_{197}. Les nourrissons et enfants qui ont commencé la vaccination par Prevenar peuvent passer à Prevenar 13 à tout moment du schéma. ***Jeunes enfants (12-59 mois) complètement immunisés avec Prevenar (7-valent)*** Les jeunes enfants qui sont considérés comme complètement immunisés avec Prevenar (7-valent) doivent recevoir une dose de 0,5 ml de Prevenar 13 afin d'induire une réponse immunitaire vis-à-vis des 6 sérotypes additionnels. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent). ***Enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans*** Les enfants âgés de 5 à 17 ans peuvent recevoir une seule dose de Prevenar 13 s'ils ont préalablement été vaccinés avec une ou plusieurs doses de Prevenar. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent). ***Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées*** Une seule dose. La nécessité de revaccination avec une dose supplémentaire de Prevenar 13 n'a pas été établie. Indépendamment du statut de primo vaccination pneumococcique, si l'utilisation du vaccin polyosidique 23 valent est considérée appropriée, Prevenar 13 doit être administré en premier. Populations particulières Les personnes ayant des affections sous-jacentes les prédisposant à des infections invasives à pneumocoque (comme la drépanocytose ou une infection à VIH), y compris celles qui ont été vaccinées antérieurement avec une ou plusieurs doses de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique, peuvent recevoir au moins une dose de Prevenar 13. Chez les personnes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses de Prevenar 13, de 0,5 ml chacune. La primovaccination comprend trois doses, la première dose étant administrée 3 à 6 mois après la GCSH et avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses. Une quatrième dose (rappel) est recommandée 6 mois après la troisième dose. **Mode d'administration** Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Les sites recommandés sont la face antérolatérale de la cuisse (muscle vaste externe) chez les nourrissons, ou le muscle deltoïde du bras chez les enfants et les adultes. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ou à l'anatoxine diphtérique. Comme pour les autres vaccins, l'administration de Prevenar 13 doit être différée chez un enfant présentant une maladie fébrile aiguë sévère. En revanche, une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas conduire à différer la vaccination. **EFFETS INDESIRABLES :** L'analyse des taux de déclaration depuis la commercialisation suggère un risque potentiel accru de convulsions, accompagnées ou non de fièvre, et d'épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (EHH) en cas d'administration concomitante de Prevenar 13 et d'Infanrix hexa par rapport à l'administration de Prevenar 13 seul. Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation sont listés dans cette rubrique pour tous les groupes d'âge, par classe d'organe, en ordre décroissant de fréquence et de gravité. La fréquence est définie comme : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000) ; et non déterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). **Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans** La sécurité du vaccin a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées, au cours desquelles 14 267 doses ont été administrées à 4 429 nourrissons en bonne santé âgés d'au moins 6 semaines lors de la première vaccination et 11-16 mois lors de la dose de rappel. Dans toutes les études chez les nourrissons, Prevenar 13 a été co-administré avec les vaccins pédiatriques habituels. La sécurité chez 354 enfants (âgés de 7 mois à 5 ans) non préalablement vaccinés a également été évaluée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans ont été des réactions au site de vaccination, de la fièvre, de l'irritabilité, une perte d'appétit et une hypersomnie et/ou un sommeil diminué. Dans une étude clinique portant sur des nourrissons vaccinés à l'âge de 2, 3 et 4 mois, une augmentation des cas de fièvre ≥ 38 °C ont été signalés chez les nourrissons vaccinés avec Prevenar (7-valent) de manière concomitante avec Infanrix hexa (28,3 % à 42,3 %) par rapport à ceux vaccinés avec Infanrix hexa seul (15,6 % à 23,1 %). Après une dose de rappel administrée entre l'âge de 12 et 15 mois, le taux de fièvre ≥ 38 °C était de 50,0 % chez les nourrissons vaccinés simultanément avec Prevenar (7-valent) et Infanrix hexa, contre 33,6 % chez ceux vaccinés avec Infanrix hexa seul. Ces réactions étaient généralement modérées (température égale ou inférieure à 39 °C) et transitoires. Une augmentation des réactions au site de vaccination a été rapportée chez les enfants âgés de plus de 12 mois par rapport aux taux observés chez les nourrissons au cours de la primovaccination par Prevenar 13. ***Effets indésirables au cours des études cliniques*** Au cours des études cliniques, le profil de sécurité de Prevenar 13 a été comparable à celui de Prevenar. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables issus des études cliniques Prevenar 13 et considérés comme liés à la vaccination : Affections du système immunitaire: Rare :Réaction d'hypersensibilité dont œdème facial, dyspnée, bronchospasme Affections du système nerveux: Peu fréquent :Convulsions (y compris convulsions fébriles), Rare : épisode d'hypotonie-hyporéactivité Affections gastro-intestinales: Très fréquent :Perte d'appétit Fréquent :Vomissement ; diarrhée Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent : Eruption ; urticaire ou éruption de type urticarienne Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Très fréquent : Fièvre ; irritabilité ; érythème, induration/tuméfaction ou douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité Erythème ou induration/tuméfaction au site de vaccination de 2,5 cm–7,0 cm (après la dose de rappel et chez les enfants plus âgés [âgés de 2 à 5 ans]) Fréquent : Fièvre > 39°C ; altération des mouvements au site de vaccination (due à la douleur) ; érythème ou induration/tuméfaction au site de vaccination de 2,5 cm–7,0 cm (après vaccination chez le nourrisson) Peu fréquent : Erythème, induration/tuméfaction > 7,0 cm au site de vaccination ; pleurs ***Effets indésirables de Prevenar 13 depuis la commercialisation*** Bien que les effets indésirables suivants n'aient pas été observés au cours des études cliniques chez le nourrisson et l'enfant avec Prevenar 13, ils sont considérés comme des effets indésirables de Prevenar 13, car ils ont été rapportés depuis la commercialisation. Ces effets indésirables provenant de la notification spontanée, les fréquences ne peuvent être déterminées et sont donc considérées comme non connues. Affections hématologiques et du système lymphatique: Lymphadénopathie (localisée à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire: Réaction anaphylactique/anaphylactoïde comprenant le choc ; angioedème Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Information supplémentaire chez les populations particulières: Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins). **Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans** La sécurité du produit a été évaluée chez 592 enfants âgés de 6 à 17 ans et 294 enfants âgés de 5 à 10 ans préalablement immunisés avec au moins une dose de Prevenar et chez 298 enfants âgés de 10 à 17 ans, qui n'avaient pas reçu de vaccin pneumococcique. Chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans , les effets indésirables les plus fréquents étaient : Affections du système nerveux : Fréquent : Céphalées Affections gastro-intestinales: Très fréquent : Diminution de l'appétit Fréquent : Vomissement ; diarrhée Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : Eruption cutanée ; urticaire ou éruption à type d'urticaire Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent :Irritabilité ; érythème au site de vaccination ; induration/gonflement ou douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité ; sensibilité au site de vaccination (dont limitation des mouvements) Fréquent : Fièvre Il est possible que d'autres effets indésirables, préalablement observés chez des nourrissons et des enfants âgés de 6 semaines à 5 ans, soient applicables à cette classe d'âge. Cependant, ils n'ont pas été observés dans cette étude, peut-être en raison de la petite taille de l'échantillon. ***Informations supplémentaires dans les populations particulières*** Les enfants et les adolescents ayant une drépanocytose, une infection à VIH, ou ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, exceptés pour céphalées, vomissements, diarrhée, fièvre, fatigue, arthralgies et myalgies qui étaient très fréquents. **Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées** La sécurité du produit a été évaluée dans 7 études cliniques incluant 91 593 adultes âgés de 18 à 101 ans. Prevenar 13 a été administré à 48 806 adultes; 2616 (5,4 %) âgés de 50 à 64 ans, et 45 291 (92,8 %) âgés de 65 ans et plus. L'une des 7 études incluait un groupe d'adultes (n=899) âgés de 18 à 49 ans ayant reçu Prevenar 13 et n'ayant pas été vaccinés précédemment par le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique. Parmi les adultes vaccinés par Prevenar 13, 1916 avaient déjà été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique au moins 3 ans avant l'étude de vaccination, et 46 890 n'avaient pas été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique. Une tendance à une fréquence plus faible des effets indésirables a été associée à un âge plus élevé ; les adultes âgés de plus de 65 ans (quel que soit leur statut de vaccination pneumococcique antérieur) ont présenté moins d'effets indésirables que les adultes plus jeunes, avec des effets indésirables plus courants chez les adultes les plus jeunes, âgés de 18 à 29 ans. Globalement, les catégories de fréquence étaient similaires dans tous les groupes d'âges, à l'exception des vomissements, très fréquents (≥ 1/10) chez les adultes âgés de 18 à 49 ans et fréquents (entre 1/100 et 1/10) dans les autres groupes d'âges, et de la fièvre, très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans et fréquente dans les autres groupes d'âges. Une douleur/sensibilité importante au site de vaccination ainsi qu'une limitation importante des mouvements du bras ont été rapportées très fréquemment chez les adultes de 18 à 39 ans, et fréquemment dans tous les autres groupes d'âges. ***Effets indésirables au cours des études cliniques*** Des réactions locales et des effets systémiques ont été recherchés quotidiennement après chaque vaccination pendant 14 jours dans 6 études et pendant 7 jours dans l'étude restante. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables considérés comme liés à la vaccination avec Prevenar 13 chez l'adulte: Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Diminution de l'appétit Affections du système nerveux: Très fréquent : Céphalées Affections gastro-intestinales Très fréquent : Diarrhée, vomissement (chez les adultes âgés de 18 à 49 ans) Fréquent : Vomissement (chez les adultes âgés de 50 ans et plus) Peu fréquent : Nausée Affections du système immunitaire: Peu fréquent : Réaction d'hypersensibilité incluant œdème de la face, dyspnée, bronchospasme Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Très fréquent : Eruption Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Très fréquent : Frissons, fatigue, érythème au site de vaccination ; induration/gonflement au site de vaccination ; douleur/sensibilité au site de vaccination (douleur/sensibilité importante au site de vaccination très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans); limitation des mouvements du bras (limitation importante des mouvements du bras très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans) Fréquent : Fièvre (très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans) Peu fréquent : Lymphadénopathie localisée à la région du site de vaccination. Troubles musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent : Arthralgies, myalgies Globalement, aucune différence significative n'a été observée dans les fréquences des effets indésirables quand Prevenar 13 a été administré à des adultes déjà vaccinés avec le vaccin pneumococcique polyosidique. ***Informations supplémentaires dans les populations particulières*** Des adultes ayant une infection à VIH présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents et des nausées qui étaient fréquentes. Des adultes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents.Des fréquences plus élevées de certaines réactions systémiques ont été observées lorsque Prevenar 13 a été co-administré avec le vaccin grippal inactivé trivalent comparées au vaccin grippal inactivé trivalent administré seul (céphalées, frissons, éruption, diminution de l'appétit, arthralgies, et myalgies) ou lorsque Prevenar 13 a été administré seul (céphalées, fatigue, frissons, diminution de l'appétit et arthralgies) **DÉCLARATION DES EFFETS INDESIRABLES SUSPECTÉS** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : par mail au BEL.AEReporting@pfizer.com ou téléphone au 08007-8614 (gratuit) ou +32 2 554-6060. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Royaume-Uni. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/09/590/001 EU/1/09/590/002 EU/1/09/590/003 EU/1/09/590/004 EU/1/09/590/005 EU/1/09/590/006. **MÉTHODE DE DÉLIVRANCE** : sur prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 02/2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) http://www.ema.europa.eu/.

Prevenar 13*

Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)

Le premier et seul VACCIN CONJUGUÉ CONTRE LE PNEUMOCOQUE pour tous les groupes d'âge[1,2]



1. PREVENAR 13* Summary of Product Characteristics
2. http://www.cbip.be

* Marque déposée

Veuillez vous référer à la notice ci-jointe pour les données de sécurité du produit.

Chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées, PREVENAR 13® est indiqué pour : immunisation active pour la prévention des infections invasives causées par Streptococcus pneumoniae sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, et 23F. L'approbation du PREVENAR 13® est basée sur la réponse immunitaire fonctionnelle obtenue avec PREVENAR 13® chez les adultes de 18 ans et plus et les personnes âgées. Chez les adultes, PREVENAR 13® ne s'est pas avéré diminuer la morbidité ou la mortalité suite à une infection à pneumocoques, qu'elle soit invasive ou non invasive. PREVENAR 13® n'offre pas 100% de protection contre les sérotypes vaccinaux et ne protège pas contre les sérotypes non vaccinaux. Parmi les réactions indésirables locales et/ou systémiques les plus fréquemment signalées sur demande lors d'essais cliniques (≥ 20 %) portant sur le PREVENAR 13®, citons une rougeur, une tuméfaction, une sensibilité à la pression, un durcissement et une douleur au point d'injection, une limitation du mouvement du bras, une perte d'appétit, des maux de tête, de la diarrhée, des frissons, de la fatigue, des éruptions cutanées et des douleurs articulaires ou musculaires nouvellement survenues ou une aggravation de ces douleurs si elles existaient déjà. En cas d'hypersensibilité (p. ex. anaphylaxie) à l'un ou l'autre des composants de PREVENAR 13® ou à tout vaccin contenant une anatoxine diphtérique, l'administration de PREVENAR 13® est contre-indiquée. Chez des adultes de 18 à 49 ans non précédemment vaccinés contre les pneumocoques les pourcentages de réactions locales et systémiques étaient en général plus importantes que chez des personnes plus agées (50-59 et 60-64 ans). Le seuil de concentration en anticorps lié à la protection n'a pas été défini. La signification clinique des différences en termes de titres fonctionnels d'anticorps entre les sérotypes ou entre PREVENAR 13® et le vaccin polysaccharide pneumococcique est inconnue. Des données limitées sur l'innocuité et l'immunogénicité du PREVENAR 13® sont disponibles pour les patients atteints de drépanocytose, transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ou d'infection par le VIH mais ne sont pas disponibles pour les autres groupes de patients immunocompromis. L'efficacité/effectivité n'a pas encore été déterminée. La vaccination doit être envisagée au cas par cas. Les personnes immunocompromises ou celles qui présentent un déficit immunitaire à cause d'un traitement immunosuppresseur pourraient présenter une réponse immunitaire plus faible. Les études n'ont pas été développées pour identifier les différences de réponses immunitaires entre des groupes de patients spécifiques et ceux qui ne présentaient pas de comorbidité sous-jacente. Des données limitées sur l'innocuité et l'immunogénicité du PREVENAR 13® sont disponibles pour les adultes immunocompétents de 18-49 ans avec des comorbidités sous-jacente. La production de cellules mémoire B grâce au PREVENAR 13® n'a pas été étudiée chez les adultes. Les réponses en anticorps au PREVENAR 13® en combinaison avec le vaccine trivalent contre la grippe, sont diminuées comparé au PREVENAR 13® seul. L'importance clinique de ceci est inconnue.

Pfizer

RESUME ABREGE DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT. Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg, comprimés pelliculés (EU/1/14/940/001). Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, associations d'antirétroviraux. Code ATC : J05AR13. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de dolutégravir (sous forme sodique), 600 mg d'abacavir (sous forme sulfate) et 300 mg de lamivudine. **Indications thérapeutiques** Triumeq est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Avant de débuter un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701. **Posologie et mode d'administration** Triumeq doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Posologie *Adultes et adolescents (pesant au moins 40 kg)* La posologie recommandée de Triumeq est d'un comprimé une fois par jour. Triumeq ne doit pas être administré aux adultes ou adolescents pesant moins de 40 kg, car c'est une association fixe ne permettant pas de réduction de la posologie. Triumeq est un comprimé d'une association fixe et ne doit pas être prescrit chez les patients nécessitant un ajustement posologique. Chaque substance active (dolutégravir, abacavir ou lamivudine) est disponible séparément au cas où une interruption du traitement ou un ajustement de la posologie de l'une des substances actives est nécessaire. Dans ces deux cas, le médecin devra se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun de ces médicaments. *Omission de doses* En cas d'oubli d'une dose de Triumeq, le patient doit prendre Triumeq dès que possible s'il reste plus de 4 heures avant la dose suivante. S'il reste moins de 4 heures avant la prise suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit simplement poursuivre son traitement habituel. *Sujets âgés* Les données concernant l'utilisation du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Aucun élément n'indique que les patients âgés doivent recevoir une dose différente de celle donnée aux patients adultes plus jeunes. Une attention particulière devra être portée en raison de modifications liées à l'âge, telles qu'une diminution de la fonction rénale et une altération des paramètres hématologiques. *Insuffisance rénale* L'administration de Triumeq n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min. *Insuffisance hépatique* Une réduction de la posologie de l'abacavir peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh grade A). Triumeq ne permettant pas de réduction de la posologie, les présentations individuelles du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine devront être utilisées si nécessaire. Triumeq n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). *Population pédiatrique* La sécurité d'emploi et l'efficacité de Triumeq chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Voie orale. Triumeq peut être pris avec ou sans nourriture. **Contre-indications** Hypersensibilité au dolutégravir, à l'abacavir ou à la lamivudine ou à l'un des excipients. Voir les rubriques Mises en garde spéciales & précautions d'emploi et Effets indésirables. Administration concomitante de dofétilide. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Transmission du VIH Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission. Réactions d'hypersensibilité (voir rubrique Effets indésirables) L'abacavir et le dolutégravir sont tous deux associés à un risque de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique Effets indésirables) qui présentent quelques caractéristiques communes telles que la fièvre et/ou une éruption cutanée, ainsi que d'autres symptômes traduisant une atteinte multi-organe. Il n'est pas possible d'un point de vue clinique de déterminer si une réaction d'hypersensibilité avec Triumeq est liée à l'abacavir ou au dolutégravir. Les réactions d'hypersensibilité ont été observées plus fréquemment avec l'abacavir ; certaines d'entre elles ont mis en jeu le pronostic vital du patient et, dans de rares cas, ont été fatales lorsqu'elles n'ont pas été prises en charge de façon appropriée. Le risque de développer une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701. Cependant, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients non porteurs de cet allèle mais avec une fréquence faible. Par conséquent, les recommandations suivantes doivent toujours être respectées : - Le statut HLA-B*5701 du patient doit toujours être recherché avant de débuter le traitement. - Un traitement par Triumeq ne doit jamais être débuté chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 positif, ni chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 négatif qui ont présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir au cours d'un traitement précédent contenant de l'abacavir. - **Le traitement par Triumeq doit être immédiatement interrompu** si une réaction d'hypersensibilité est suspectée**,** même en l'absence de l'allèle HLA-B*5701. Retarder l'arrêt du traitement par Triumeq après l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité peut entraîner une réaction immédiate menaçant le pronostic vital. L'état clinique, ainsi que les transaminases hépatiques et la bilirubine, doivent être surveillés. - Après l'arrêt du traitement par Triumeq lié à une suspicion de réaction d'hypersensibilité, **Triumeq ou tout autre médicament contenant de l'abacavir ou du dolutégravir ne doit jamais être réintroduit.** - La reprise d'un traitement contenant de l'abacavir après une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir peut entraîner une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récidive est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital et conduire au décès. - Afin d'éviter toute reprise d'abacavir et de dolutégravir, il sera demandé aux patients ayant présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité de restituer les comprimés restants de Triumeq. *Description clinique des réactions d'hypersensibilité* Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez moins d'1% des patients traités par le dolutégravir au cours des études cliniques ; celles-ci étaient caractérisées par des éruptions cutanées, des symptômes généraux, et parfois par des atteintes d'autres organes, comme des atteintes hépatiques sévères. Les réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont été bien caractérisées au cours des études cliniques et lors du suivi après commercialisation. Les symptômes apparaissent généralement au cours des six premières semaines de traitement par l'abacavir (le délai médian de survenue est de 11 jours), **bien que ces réactions puissent survenir à tout moment au cours du traitement.** La quasi-totalité des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée. Les autres signes et symptômes observés dans le cadre de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir sont détaillés dans la rubrique Effets indésirables (« Description de certains effets indésirables »), notamment les symptômes respiratoires et gastro-intestinaux. Attention, de tels symptômes **peuvent conduire à une erreur diagnostique entre réaction d'hypersensibilité et affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou gastro-entérite.** Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et **peuvent menacer le pronostic vital**. Ces symptômes disparaissent généralement à l'arrêt du traitement par l'abacavir. Dans de rares cas, des patients qui avaient arrêté un traitement par l'abacavir pour des raisons autres que des symptômes de réaction d'hypersensibilité, ont également présenté des réactions mettant en jeu le pronostic vital dans les heures suivant la réintroduction d'un traitement par l'abacavir (voir rubrique Effets indésirables « Description de certains effets indésirables »). La reprise de l'abacavir chez ce type de patients doit être effectuée dans un environnement où une assistance médicale est rapidement accessible. Acidose lactique Une acidose lactique, associée habituellement à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique, a été rapportée après administration d'analogues nucléosidiques. Les symptômes précoces (hyperlactatémie symptomatique) incluent des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), une sensation de malaise général, une perte d'appétit, une perte de poids, des symptômes respiratoires (respiration rapide et/ou profonde) ou neurologiques (incluant un déficit moteur). L'acidose lactique entraîne une mortalité élevée et peut être associée à une pancréatite, une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale. L'acidose lactique apparaît généralement après quelques, voire, plusieurs mois de traitement. Le traitement par analogues nucléosidiques devra être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie évolutive, ou d'élévation rapide des transaminases. L'administration d'analogues nucléosidiques se fera avec une prudence particulière chez tous les patients (notamment les femmes obèses) ayant une hépatomégalie, une hépatite ou tout autre facteur de risque connu d'atteinte hépatique et stéatose hépatique (y compris certains médicaments ou l'alcool). Les patients co-infectés par l'hépatite C et traités par un interféron-alpha et la ribavirine sont particulièrement exposés. Les patients à risque élevé devront faire l'objet d'une étroite surveillance. Lipodystrophie Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre lipomatose viscérale et inhibiteurs de protéase (IP) d'une part, et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) d'autre part, a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée du traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associées. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une attention particulière devra être portée aux dosages effectués à jeun des lipides plasmatiques et de la glycémie. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en clinique de manière appropriée (voir rubrique Effets indésirables). Atteinte hépatique La tolérance et l'efficacité de Triumeq n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique sous-jacents significatifs. Triumeq est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique Posologie et mode d'administration). Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) présentent une fréquence accrue d'anomalies de la fonction hépatique au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé. Patients atteints d'une hépatite chronique B ou C Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments. Triumeq contient de la lamivudine, qui est une substance active contre l'hépatite B. L'abacavir et le dolutégravir ne présentent pas cette activité. La lamivudine utilisée en monothérapie n'est généralement pas considérée comme un traitement adéquat de l'hépatite B, le risque de développement d'une résistance du virus de l'hépatite B étant élevé. Si Triumeq est utilisé chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B, un traitement antiviral supplémentaire est par conséquent généralement nécessaire. Il convient de se référer aux recommandations thérapeutiques. Si le traitement par Triumeq est interrompu chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB), il est recommandé de procéder à une surveillance régulière de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB, l'interruption de la lamivudine pouvant entraîner une exacerbation sévère de l'hépatite. L'abacavir et la ribavirine partageant les mêmes voies de phosphorylation, une interaction intracellulaire entre ces deux médicaments n'est pas exclue ; celle-ci pourrait conduire à une diminution des métabolites phosphorylés intracellulaires de la ribavirine et donc potentiellement à une réduction des chances d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) pour l'hépatite C (VHC) chez des patients co-infectés par le VHC et traités par l'association interféron pégylé / ribavirine (RBV). Il existe dans la littérature des données cliniques contradictoires sur la co-administration de l'abacavir et de la ribavirine. Certaines données suggèrent que des patients co-infectés par le VIH et le VHC recevant un traitement antirétroviral contenant de l'abacavir peuvent présenter un risque de diminution de la réponse au traitement par interféron pégylé/ribavirine. La co-administration de médicaments contenant de l'abacavir et de la ribavirine devra se faire avec une prudence particulière. Syndrome de restauration immunitaire Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumonies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre de la restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable, et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement. Des élévations des tests hépatiques compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été rapportées chez certains patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir. La surveillance des tests hépatiques est recommandée chez ces patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. (Voir la précédente rubrique « Patients atteints d'une hépatite chronique B ou C » et voir également la rubrique Effets indésirables). Dysfonctionnement mitochondrial Il a été démontré que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables sont souvent transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques, y compris les enfants séronégatifs pour le VIH, devra faire l'objet d'un suivi clinique et biologique et d'un bilan approfondi à la recherche d'un éventuel dysfonctionnement mitochondrial devant tout signe ou symptôme évocateur. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH. Infarctus du myocarde Des études observationnelles ont montré une association entre l'infarctus du myocarde et la prise d'abacavir. Les sujets étudiés étaient principalement des patients préalablement traités par antirétroviraux. Les données issues des essais cliniques ont mis en évidence un nombre limité d'infarctus du myocarde et ne permettent pas d'exclure une légère augmentation de ce risque. Dans l'ensemble, les données disponibles, issues des cohortes observationnelles et des essais randomisés, présentent un manque de cohérence dans leurs résultats, et de fait ne permettent ni de confirmer ni de réfuter un lien de causalité entre le traitement par abacavir et le risque d'infarctus du myocarde. A ce jour, aucun mécanisme biologique expliquant une éventuelle augmentation de ce risque n'a été identifié. La prescription de Triumeq doit s'accompagner de mesures visant à réduire tous les facteurs de risque modifiables (par exemple : tabagisme, hypertension et hyperlipidémie). Ostéonécrose Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, des biphosphonates, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir. Infections opportunistes Les patients doivent être informés que Triumeq ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes et d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste, par conséquent, possible. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies associées au VIH. Résistance à des médicaments Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour chez les patients présentant une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, l'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée chez ces patients. Interactions médicamenteuses Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante d'éfavirenz, de névirapine, de rifampicine ou de l'association tipranavir/ritonavir, l'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée chez les patients traités par ces médicaments. L'administration concomitante de Triumeq et d'étravirine (ETR) n'est pas recommandée à moins que le patient ne reçoive également un traitement par atazanavir+ritonavir (ATV+RTV), lopinavir+ritonavir (LPV+RTV) ou darunavir+ritonavir (DRV+RTV). Triumeq ne doit pas être co-administré avec des antiacides contenants des cations polyvalents. Il est recommandé de prendre Triumeq 2 heures avant ou 6 heures après la prise de ces médicaments. Il est recommandé de prendre Triumeq 2 heures avant ou 6 heures après la prise de suppléments en calcium ou en fer, ou alors, il devra être pris avec de la nourriture. Le dolutégravir peut entraîner une augmentation plasmatique des concentrations de metformine. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pendant le traitement et une adaptation posologique de la metformine peut être nécessaire. L'association de la lamivudine et de la cladribine n'est pas recommandée. Triumeq ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant du dolutégravir, de l'abacavir, de la lamivudine ou de l'emtricitabine. **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Les données cliniques de tolérance disponibles avec Triumeq sont limitées. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, considérés comme étant possiblement ou probablement reliés au dolutégravir et à l'association abacavir/lamivudine (données poolées issues de 679 sujets naïfs de tout traitement antirétroviral, ayant reçu cette association au cours des essais cliniques de phase IIb à IIIb ; voir rubrique 5.1), ont été des nausées (12%), des insomnies (7%), des sensations vertigineuses (6%) et des céphalées (6%). La plupart des effets listés dans le tableau ci-après surviennent fréquemment (nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, léthargie, éruption cutanée) chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. Par conséquent, chez les patients présentant un de ces symptômes, la présence d'une réaction d'hypersensibilité doit être soigneusement recherchée (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Des cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell, pour lesquels l'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir n'a pu être exclue, ont été très rarement rapportés. Dans ces cas, les médicaments contenant de l'abacavir doivent être définitivement arrêtés. L'évènement indésirable le plus sévère, possiblement relié au traitement par le dolutégravir et l'association abacavir/lamivudine, observé chez des patients, a été une réaction d'hypersensibilité caractérisée notamment par une éruption cutanée et une atteinte hépatique sévère (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et le paragraphe « Description de certains effets indésirables » dans cette rubrique). Tableau récapitulatif des effets indésirables Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement reliés au traitement par les composants de Triumeq, issus des études cliniques et des données après commercialisation, sont listés par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (<1/10 000). Les effets indésirables observés avec l'association dolutégravir + abacavir/lamivudine dans une analyse des données poolées issues des études cliniques de phase IIb à IIIb ont été généralement cohérents avec les profils d'effets indésirables observés avec chaque composant individuel (dolutégravir, abacavir et lamivudine). Quel que soit l'effet indésirable observé, aucune différence n'a été observée entre la forme combinée et les composants individuels en termes de sévérité. ***Récapitulatif des effets indésirables liés à l'association dolutégravir+abacavir/lamivudine issus d'une analyse des données poolées des études cliniques de phase IIb à IIIb, et des effets indésirables liés au traitement par abacavir et lamivudine, utilisés avec d'autres antirétroviraux, observés au cours des études cliniques et après commercialisation.*** *Affections hématologiques et du système lymphatique :* Peu fréquent : Neutropénie[2], anémie[2], thrombocytopénie[1] Très rare : érythroblastopénie [1] *Affections du système immunitaire :* Fréquent : hypersensibilité (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)[2] Peu fréquent : syndrome de restauration immunitaire (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)[2] *Troubles du métabolisme et de la nutrition :* Fréquent : anorexie[1] Peu fréquent : hypertriglycéridémie, hyperglycémie *Affections psychiatriques :* Très fréquent : Insomnie Fréquent : rêves anormaux, dépression, cauchemars, troubles du sommeil *Affections du système nerveux :* Très fréquent : Céphalées Fréquent : sensations vertigineuses, somnolence, léthargie[2] Très rare : neuropathie périphérique[2], paresthésie[2] *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* Fréquent : toux[2], symptomatologie nasale[1] *Affections gastro-intestinales :* Très fréquent : nausées, diarrhées Fréquent : vomissements, flatulences, douleur abdominale[2], douleur abdominale haute [2], distension abdominale, gêne abdominale, reflux gastro-œsophagien, dyspepsie Rare : pancréatite[2] *Affections hépatobiliaires :* Peu fréquent : hépatite[2] *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* Fréquent : rash, prurit, alopécie Très rare : érythème polymorphe[1], syndrome de Stevens-Johnson[1], syndrome de Lyell[1] *Affections musculo-squelettiques et systémiques :* Fréquent : arthralgies[2], troubles musculaires[1] Rare : rhabdomyolyse[2] *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* Très fréquent : Fatigue Fréquent : asthénie, fièvre[2], malaise[2] *Investigations :* Fréquent : Élévation de la créatine phosphokinase (CPK) [2], élévation des enzymes hépatiques ALAT/ASAT [2] Rare : Élévation de l'amylase [1]. [1]Cet effet indésirable n'a pas été observé au cours des études cliniques de phase III que ce soit pour Triumeq (dolutégravir + abacavir/lamivudine) ou pour le dolutégravir seul, mais a été observé au cours des études cliniques ou après commercialisation pour l'abacavir ou la lamivudine utilisés avec d'autres antirétroviraux. [2]Cet effet indésirable n'a pas été identifié comme pouvant être raisonnablement relié à Triumeq (dolutégravir + abacavir/lamivudine) au cours des études cliniques ; ainsi la catégorie de fréquence prise en compte est celle la plus élevée des composants individuels mentionnée dans le RCP (par exemple pour le dolutégravir, l'abacavir et/ou la lamivudine). Description de certains effets indésirables *Réactions d'hypersensibilité* L'abacavir et le dolutégravir sont tous deux associés à un risque de réactions d'hypersensibilité, qui ont été plus fréquemment observées avec l'abacavir. Les réactions d'hypersensibilité observées pour chacun de ces médicaments (décrites ci-dessous) présentent quelques caractéristiques communes telles que la fièvre et/ou une éruption cutanée ainsi que d'autres symptômes traduisant une atteinte multi-organe. Le délai d'apparition de ces réactions a été généralement de 10 à 14 jours, que ce soit pour les réactions associées à l'abacavir ou au dolutégravir, bien que les réactions liées à l'abacavir puissent survenir à tout moment au cours du traitement. Le traitement par Triumeq doit être arrêté immédiatement si une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue sur la base de la clinique. Le traitement par Triumeq, ou par tout autre médicament contenant de l'abacavir ou du dolutégravir ne doit jamais être réintroduit. Se référer à la rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi pour plus de détails concernant la prise en charge du patient en cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité avec Triumeq. *Hypersensibilité au dolutégravir* Les symptômes ont inclus des éruptions cutanées, des symptômes généraux, et parfois des dysfonctionnements d'organe, comme des atteintes hépatiques sévères. *Hypersensibilité à l'abacavir* Les signes et symptômes associés à une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir sont listés ci-dessous. Ceux-ci ont été identifiés au cours des essais cliniques ou lors du suivi après commercialisation. Les effets indésirables rapportés chez au moins 10 % des patients présentant une réaction d'hypersensibilité apparaissent en gras. Chez la quasi-totalité des patients présentant une réaction d'hypersensibilité, le syndrome comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée (habituellement maculopapuleuseou urticarienne), cependant certains patients ont présenté une réaction sans fièvre ni éruption cutanée. D'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité comprennent des symptômes gastro-intestinaux, respiratoires ou généraux tels que léthargie et malaises. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* **Eruption cutanée** (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne). *Affections gastro-intestinales* **Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales**, ulcérations buccales. *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* **Dyspnée**, **toux**, maux de gorge, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, insuffisance respiratoire. *Effets divers* **Fièvre, léthargie, malaise**, œdème, lymphadénopathie, hypotension artérielle, conjonctivite, anaphylaxie. *Affections du système nerveux / Affections psychiatriques* Céphalées**, paresthésie.** *Affections hématologiques et du système lymphatique* Lymphopénie. *Affections hépatobiliaires* **Perturbations du bilan hépatique**, hépatite, insuffisance hépatique. *Affections musculo-squelettiques et systémiques* **Myalgie**, rarement rhabdomyolyse, arthralgie, élévation de la créatine phosphokinase. *Affections du rein et des voies urinaires* Élévation de la créatinine, insuffisance rénale. Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital ; dans de rares cas, ils ont été fatals. La reprise du traitement par abacavir après une réaction d'hypersensibilité entraîne une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récidive est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital, et conduire au décès. Dans de rare cas, des réactions similaires sont également apparues chez des patients après reprise du traitement par abacavir, alors que ceux-ci n'avaient présenté qu'un seul des symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (voir ci-dessus) préalablement à l'arrêt du traitement par l'abacavir ; très rarement des réactions ont également été observées chez des patients pour lesquels le traitement a été réintroduit alors qu'ils ne présentaient au préalable aucun symptôme d'hypersensibilité (c'est-à-dire des patients précédemment considérés comme tolérants l'abacavir). *Acidose lactique* Des cas d'acidose lactique, parfois fatals, associés généralement à une hépatomégalie importante et à une stéatose hépatique, ont été observés après administration d'analogues nucléosidiques (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). *Lipodystrophie* Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie), incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique et facial, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétro-cervical (bosse de bison). *Anomalies métaboliques* Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés à des anomalies métaboliques telles que des hypertriglycéridémies, hypercholestérolémies, résistances à l'insuline, hyperglycémies et hyperlactatémies (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). *Ostéonécrose* Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). *Syndrome de restauration immunitaire* Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas d'affections auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces évènements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Anomalies biologiques Des augmentations de la créatinine sérique ont été rapportées au cours de la première semaine de traitement par le dolutégravir puis une stabilisation a été observée pendant 96 semaines. Dans l'étude SINGLE, une variation moyenne de 12,6 µmol/L par rapport à l'inclusion a été observée à l'issue des 96 semaines de traitement. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives car elles ne se traduisent pas par un changement du débit de filtration glomérulaire. Des élévations asymptomatiques de la créatine phosphokinase (CPK), principalement associées à une activité physique, ont également été rapportées lors du traitement par le dolutégravir. Infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou C Des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C ont été autorisés à participer aux études de phase III du dolutégravir, sous réserve que les valeurs à l'inclusion des tests de la fonction hépatique aient été inférieures ou égales à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Globalement, le profil de sécurité chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C était similaire à celui observé chez les patients non co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies des ASAT et ALAT aient été plus élevés dans le sous-groupe de patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au sein de tous les groupes de traitement. Population pédiatrique Il n'existe pas de donnée clinique sur les effets de Triumeq dans la population pédiatrique. Chaque composant de Triumeq a été étudié individuellement chez les adolescents (de 12 à 17 ans). Sur la base des données limitées disponibles chez les adolescents (de 12 à 17 ans) traités avec la formulation individuelle du dolutégravir en association avec d'autres antirétroviraux, il n'y a pas eu d'autres effets indésirables que ceux observés dans la population adulte. Les formulations individuelles de l'abacavir et de la lamivudine ont été étudiées séparément et en association, associé à un traitement antirétroviral, chez des patients pédiatriques infectés par le VIH, naïfs de tout traitement antirétroviral, et préalablement traités par des antirétroviraux (les données disponibles sur l'utilisation de l'abacavir et de la lamivudine chez le nourrisson de moins de trois mois sont limitées). Aucun type d'effet indésirable supplémentaire n'a été observé par rapport à ceux observés dans la population adulte. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique -** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg -** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny – Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** ViiV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Royaume-Uni. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 01/09/2014 (version 1). **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale.

BE/TRIM/0015/15 – Avril 2015

E.R. ViiV Healthcare • Site Apollo, Avenue Pascal 2-4-6,
1300 Wavre, BELGIUM • Contact +32 10 85 65 00





Allergie oculaire, focus sur les conjonctivites allergiques

Le tissu conjonctival est une cible fréquente des pneumallergènes (acariens, pollens, phanères d'animaux essentiellement, plus rarement moisissures) et l'on estime que la conjonctivite allergique (CA) concerne actuellement 15 à 20 % de la population générale dans les pays développés. Sa fréquence semble cependant augmenter au fil du temps, le principal coupable désigné étant la pollution environnementale.

Dr Jean-Claude Lemaire

Les deux formes les plus fréquentes sont la conjonctivite allergique saisonnière qui récidive chaque année à la même période et la conjonctivite allergique perannuelle dont les manifestations existent toute l'année avec toutefois de fréquentes recrudescences saisonnières qui compliquent le diagnostic.
Ces deux formes de conjonctivite allergique sont souvent associées à d'autres manifestations atopiques comme l'asthme ou l'eczéma et surtout la rhinite qui est retrouvée globalement environ deux fois sur trois en cas de conjonctivite allergique saisonnière et près d'une fois sur deux en cas de conjonctivite allergique perannuelle. Il s'agit dans la plupart des cas d'affections bénignes, mais dont l'impact économique et le retentissement délétère sur la qualité de vie sont loin d'être non négligeables.
Ces deux formes de conjonctivite allergique qui représentent globalement les trois quarts des cas sont en relation avec une hypersensibilité immédiate de type I médiée par les IgE et caractérisée par une dégranulation des mastocytes sensibilisés.

Il existe également deux autres types de conjonctivites heureusement beaucoup plus rares en Europe dans lesquelles l'atteinte conjonctivale est couplée à une atteinte cornéenne qui en fait toute la gravité. Il s'agit d'une part de la kératoconjonctivite vernale (cf encadré) surtout fréquente sous les tropiques qui frappe préférentiellement les jeunes garçons et qui régresse le plus souvent sans séquelle après la puberté ou plus rarement évolue vers la kératoconjonctivite

KÉTAROCONJONCTIVITE VERNALE

Une étude rétrospective basée sur les données de 251 patients fait état

- **d'un ratio homme/femme de 3,9/1,**
- **d'un début des symptômes en moyenne à 5,7 ± 2,9 ans (médiane 5 ans),**
- **d'autant de formes perannuelles que de formes saisonnières,**
- **L'atteinte conjonctivale principale était palpébrale dans 34 % des cas, limbique dans 30 % et mixte dans 36 %,**
- **L'atteinte cornéenne concernait 38% des malades,**
- **Le bilan allergologique général retrouvait un terrain atopique dans 62 % des cas et une sensibilisation spécifique dans 75 % avec une forte proportion de patients polysensibilisés et sans différence notable de type de sensibilisation entre les 3 types d'atteinte conjonctivale**
- **Une allergie conjonctivale était documentée dans 66 % des cas dont 39 % de positivité des tests de provocation conjonctivaux, ce qui atteste de la relation entre sensibilisation systématique et symptômes oculaires,**
- **Les formes mixtes et palpébrales de kératoconjonctivites étaient plus souvent associées à un terrain atopique, à une allergie conjonctivale et à des formes sévères de la maladie.**

D'après la thèse de doctorat en médecine «Profil épidémiologique et bilan allergologique dans la kératoconjonctivité vernale» soutenue par Claire Paulon-Taudou en 2013 à Clermont Ferrand.

atopique prenant la forme d'une inflammation chronique corticodépendante avec poussées inflammatoires, évoluant sur un terrain fortement atopique (asthme et surtout dermatite) et pouvant entraîner la cécité et diverses complications iatrogènes (glaucome, cataracte).

Les deux formes de kératoconjonctivites conjuguent hypersensibilité immédiate de type I médiée par les IgE et hypersensibilité non immédiate de type IV non médiée par les IgE. La blépharoconjonctivite de contact n'a pour sa part pas de composante médiée par les IgE.

Les conjonctivites gigantopapillaires ne sont pas à proprement parler des CA, elles se rencontrent chez les sujets porteurs de lentilles souples et résultent de l'irritation mécanique de la surface oculaire qui peut encore être renforcée par une hyperréactivité conjonctivale non spécifique.

Le tableau 1 reprend les différentes entités d'allergie oculaire en fonction de leur physiopathologie.

Tableau 1

LES DIFFÉRENTES FORMES D'ALLERGIE OCULAIRE

Hypersensibilité de type I (médiée par les IgE)	Hypersensibilité de type IV (non médiée par les IgE)
Conjonctivite allergique Saisonnière et perannuelle Kératoconjonctivite vernale Kératoconjonctivite atopique	Blépharoconjonctivite de contact Kératoconjonctivite vernale Kératoconjonctivite atopique





Monique Lorang et Akram Barrak, pharmaciens

Uelzechtdallapdikt Hesper (Hespérange)

Monique Lorang: *«Une poudre blanche, c'est une poudre blanche.»*

...A LIRE EN PAGE 54



Diagnostic clinique

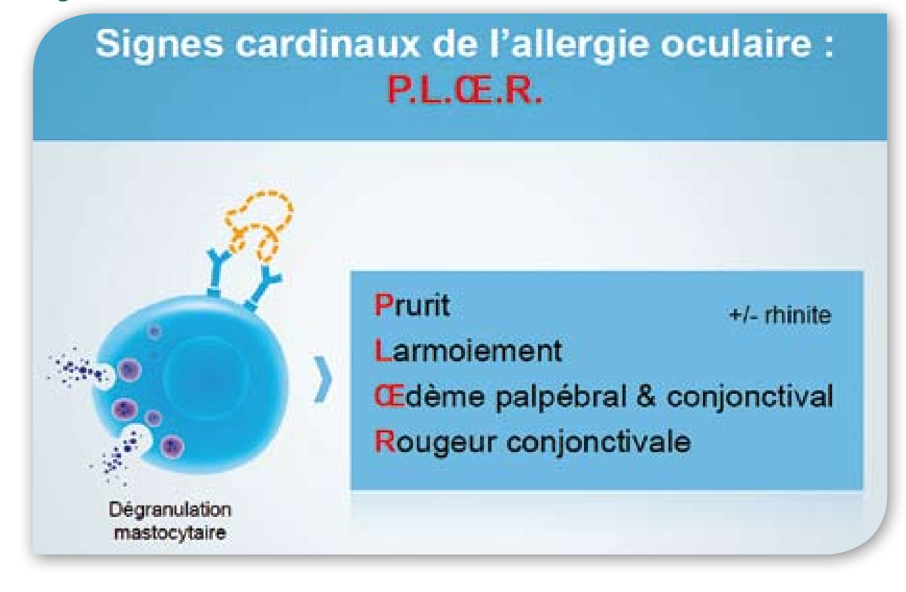
Il se base sur l'interrogatoire du patient, les antécédents familiaux et personnels d'allergie et le cas échéant le bilan allergologique existant, sur la symptomatologie et les éventuels examens ophtalmologiques complémentaires qui s'avèrent nécessaires.
Les quatre manifestations cardinales de l'allergie oculaire correspondent à l'acronyme PLŒR (figure 1), ce qui phonétiquement équivaut à **PLEUR**:

Prurit dont l'absence doit faire douter du diagnostic et dont la sévérité est un facteur important de dégradation de la qualité de vie.

Larmoiement qui est inconstant et non spécifique et qui se manifeste le plus souvent sous la forme de larmes claires (ou de rhinite aqueuse, les larmes étant évacuées par le canal lacrymonasal), plus rarement sous forme de sécrétions épaisses qui témoignent de la gravité de l'atteinte, mais qui doivent aussi faire évoquer d'autres diagnostics que la conjonctivite allergique.

Œdéme le plus souvent palpébral (plus ou moins important pouvant aller jusqu'à la fermeture complète des paupières) et parfois conjonctival (chémosis visible à la lampe à fente, voire à l'œil nu dans les formes les plus graves).

Figure 1



Rougeur conjonctivale liée à l'hyperhémie et à la vasodilatation et pouvant aller jusqu'à un œil rouge en totalité avec des vaisseaux difficilement individualisables.

Ces manifestations cardinales qui sont bilatérales, mais pas forcément d'intensité égale dans les deux yeux, engendrent des plaintes très diversement rapportées par les patients (démangeaison, gène, brûlure, picotement, sensation de grain de sable, photophobie, douleur, plus rarement sensation d'œil sec ou fatigue visuelle).
Photophobie importante avec blépharospasme et troubles de la vision, présence de sécrétions claires ou épaisses et yeux collés le matin, sensations de douleurs oculaires non liées à l'intensité du prurit et baisse de l'acuité visuelle témoignent en général d'une atteinte sévère ou compliquée mais doivent aussi faire envisager la possibilité d'un autre diagnostic qu'une conjonctivite allergique et doivent donc faire référer à un ophtalmologiste (figure 2).
Sur le plan clinique les caractéristiques dotées de la plus grande spécificité en faveur du diagnostic de conjonctivite allergique sont le prurit, l'œdème et l'association à une rhinite ou un eczéma.

Figure 2

Signes évocateurs de gravité

- Photophobie
- Sécrétions
- Douleur oculaire
- Troubles de la vision



La démarche allergologique

Le mode d'installation, le rythme et l'évolution des symptômes, les facteurs déclenchant ou exacerbant les poussées, les antécédents allergiques personnels et familiaux ainsi que l'existence de manifestations allergiques extra-oculaires et l'influence d'éventuels traitements antérieurs constituent une première approche pour trancher en faveur d'une étiologie allergique.
Cependant, seul le bilan allergologique permet d'affirmer le diagnostic et d'identifier le ou les allergènes responsables, on peut donc s'étonner du fait qu'il ne soit pas toujours prescrit et réalisé, en particulier dans les formes perannuelles.
La recherche du ou des allergènes responsables se fait par tests cutanés (prick tests), une méthode simple, indolore, bien tolérée, peu coûteuse, sensible et dont les résultats sont reproductibles. On a également souvent recours au dosage sanguin des IgE spécifiques.
Il faut se souvenir que sensibilisation systématique n'est pas synonyme d'allergie oculaire, ce qui fait que dans 10 à 20 % des cas les tests systémiques ne sont pas pertinents. Il faut alors envisager une recherche locale en recherchant dans les larmes la présence d'éosinophile (il n'y en a normalement pas dans le liquide lacrymal), en dosant


Prévention de l'AVC/embolie systémique chez les patients atteints de FA non valvulaire
SUPÉRIORITÉ démontrée sur le critère de l'AVC/ EMBOLIE SYSTÉMIQUE vs. warfarine[2]
SUPÉRIORITÉ démontrée sur le critère des SAIGNEMENTS MAJEURS vs. warfarine[2]
www.eliquis.be
Eliquis® apixaban
ELIQUIS® LE CHAÎNON MANQUANT
Choisissez ELIQUIS®, le seul inhibiteur de facteur Xa ayant démontré une réduction supérieure du risque d'AVC/embolie systémique ET significativement moins de saignements majeurs vs. warfarine[2]
ELIQUIS® (apixaban): un inhibiteur oral direct du facteur Xa, indiqué dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FA non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que: antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT); âge ≥ 75 ans; hypertension artérielle; diabète; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II).[1]
Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit d'ELIQUIS® et le Guide pour le Prescripteur pour de plus amples informations et les données de sécurité du produit. Veuillez également fournir a vos patients la Carte-Alerte Patient lorsque vous leur prescrivez ELIQUIS®.

▽**Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Eliquis 5 mg comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 5,0 mg d'apixaban. Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé à 5 mg contient 102,86 mg de lactose. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimés ovales, roses, gravés avec 894 sur une face et 5 sur l'autre face. **4. DONNÉES CLINIQUES : 4.1 Indications thérapeutiques :** ▪ Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II) ▪ Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récidive de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4. pour les patients ayant une EP hémodynamiquement instables). **4.2 Posologie et mode d'administration :** Posologie : *Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients en fibrillation auriculaire non-valvulaire (FANV):* La posologie recommandée d'Eliquis est de deux prises orales quotidiennes de 5 mg. *Diminution de dose :* La dose recommandée d'Eliquis est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L). Le traitement doit être poursuivi à long terme. *Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récidive de TVP et d'EP (tETEV):* La dose recommandée d'Eliquis pour le traitement de la TVP aiguë et le traitement de l'EP est de 10 mg par voie orale deux fois par jour durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg par voie orale deux fois par jour. Selon les recommandations actuelles, une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera fondée sur des facteurs de risque transitoires (par exemple une chirurgie récente, un traumatisme, une immobilisation). La dose recommandée d'Eliquis pour la prévention de la récidive de TVP et d'EP est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour. Lorsqu'une prévention de récidive de TVP et d'EP est indiquée, la dose de 2,5 mg deux fois par jour sera instaurée à l'issue de 6 mois de traitement par Eliquis 5 mg deux fois par jour ou par un autre anticoagulant, tel qu'indiqué dans ci après: -Traitement de la TVP ou de l'EP : Schéma d'administration 10 mg deux fois par jour durant les 7 premiers jours (Dose maximale quotidienne : 20 mg) suivis de 5 mg deux fois par jour (Dose maximale quotidienne : 10 mg) - Prévention de la récidive de TVP et/ou d'EP à l'issue de 6 mois de traitement pour une TVP ou une EP : Schéma d'administration 2,5 mg deux fois par jour (Dose maximale quotidienne : 5 mg). La durée du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque d'hémorragie. *Oubli d'une dose :* En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre Eliquis immédiatement et poursuivre son traitement comme avant avec deux prises quotidiennes. *Relais de traitement :* Le passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à Eliquis (et vice versa) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante. Ces traitements ne doivent pas être administrés simultanément. *Relais d'un anti-vitamine K (AVK) par Eliquis :* Le traitement par warfarine ou par un autre AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Eliquis peut débuter dès que l'INR (international normalized ratio) est < 2,0. *Relais d'Eliquis par un AVK :* Le traitement par Eliquis doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours de co-administration d'Eliquis et de l'AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'Eliquis. Poursuivre la co-administration d'Eliquis et de l'AVK jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2,0. *Patients présentant une insuffisance rénale :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les recommandations suivantes s'appliquent: - pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récidive de TVP et d'EP (tETEV), apixaban devra être utilisé avec précaution - pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, les patients doivent recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour. Les patients présentant une créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L) associée à un âge de ≥ 80 ans ou un poids corporel ≤ 60 kg doivent également recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour. En l'absence de donnée clinique chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 15 mL/min et chez les patients dialysés, apixaban n'est pas recommandé chez ces patients. *Patients présentant une insuffisance hépatique :* Eliquis est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (voir rubrique 4.3). Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé (ALAT/ASAT > 2 x LNS) ou un taux de bilirubine totale ≥ 1,5 x LNS ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, Eliquis doit être utilisé avec précaution dans cette population. Avant initiation du traitement par Eliquis, la fonction hépatique doit être évaluée. *Poids corporel :* -tETEV : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire -FANV : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont atteints (voir *Diminution de dose* au début de la rubrique 4.2). *Sexe :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. *Sujets âgés :* -tETEV : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire -FANV : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont présents (voir *Diminution de dose* au début de la rubrique 4.2). *Cardioversion (FANV) :* Les patients peuvent rester sous apixaban lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion. *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité d'Eliquis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Voie orale. Eliquis doit être avalé avec de l'eau, pendant ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications : -**Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients -Saignement évolutif cliniquement significatif -Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. -Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure. Ceci peut inclure : ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures -Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf dans les cas spécifiques d'un relais de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central. **4.8 Effets indésirables :** Résumé du profil de tolérance : La sécurité d'apixaban a été étudiée dans 4 études cliniques de Phase III incluant plus de 15 000 patients : plus de 11 000 patients dans des études portant sur la FANV et plus de 4 000 patients dans des études portant sur le traitement d'ETEV (tETEV), pour une exposition moyenne totale de 1,7 ans et 221 jours respectivement. Les effets indésirables fréquents ont été les suivants : hémorragie, contusion, épistaxis et hématome. Dans les études chez les patients atteints de FANV, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 24,3 % dans l'étude apixaban vs warfarine, et de 9,6% dans l'étude apixaban vs aspirine. Dans l'étude apixaban vs warfarine, l'incidence de saignements gastro-intestinaux majeurs définis selon les critères de l'ISTH (y compris un saignement du tractus GI supérieur, GI inférieur et du rectum) sous apixaban était de 0,76 % par an. L'incidence des saignements intraoculaires majeurs définis selon les critères de l'ISTH sous apixaban était de 0,18 % par an. Dans les études tETEV, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 15,6 % dans l'étude apixaban vs enoxaparine/warfarine, et de 13,3 % dans l'étude apixaban vs placebo. Liste des effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour la FANV (Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV présentant un ou plusieurs facteurs de risque) et les tETEV (Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récidive de la TVP et de l'EP) respectivement : *Affections du système immunitaire :* ▪ Hypersensibilité, œdème allergique et anaphylaxie : -FANV, Peu fréquent. *Affections du système nerveux :* ▪ Hémorragie cérébrale : -FANV, Peu fréquent ; -tETEV, Rare. *Affections oculaires :* ▪ Hémorragie de l'œil (y compris hémorragie conjonctivale) : -FANV, Fréquent ; tETEV, Peu fréquent. *Affections vasculaires :* ▪ Hémorragie, hématome : -FANV, Fréquent ; tETEV, Fréquent ▪ Hémorragie intra-abdominale : -FANV, Peu fréquent. *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* ▪ Épistaxis : -FANV, Fréquent ; tETEV, Fréquent ▪ Hémoptysie : -FANV, Peu fréquent ; tETEV, Peu fréquent ▪ Hémorragie du tractus respiratoire : -FANV, Rare; -tETEV, Rare. *Affections gastro-intestinales :* ▪ Hémorragie gastro-intestinale : -FANV, Fréquent ; tETEV, Fréquent ▪ Hémorragie hémorroïdaire, hémorragie buccale : -FANV, Peu fréquent ▪ Hématochézie : -FANV, Peu fréquent ; tETEV, Peu fréquent ▪ Hémorragie rectale, hémorragie gingivale : -FANV, Fréquent ; tETEV, Fréquent ▪ Hémorragie rétropéritonéale : -FANV, Rare. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* ▪ Eruption cutanée : -FANV, Peu fréquent. *Affections du rein et des voies urinaires :* ▪ Hématurie : -FANV, Fréquent ; tETEV, Fréquent. *Affections des organes de reproduction et du sein :* ▪ Hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale : -FANV, Peu fréquent ; tETEV, Peu fréquent. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* ▪ Hémorragie au site d'administration : -FANV, Peu fréquent. *Investigations :* ▪ Sang occulte positif: -FANV, Peu fréquent ; tETEV, Peu fréquent. *Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :* ▪ Contusion : -FANV, Fréquent ; tETEV, Fréquent ▪ Hémorragie traumatique, hémorragie post-procédurale, hémorragie au site d'incision : -FANV, Peu fréquent ; tETEV, Peu fréquent. L'utilisation d'Eliquis peut être associée à une augmentation du risque de saignement occulte ou extériorisé de tout tissu ou organe, ceci pouvant entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes, et la sévérité varieront en fonction de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence fédérale des médicaments et des produits de anté, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex ; UB8 1DH ; Royaume-Uni. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/11/691/006-12, EU/1/11/691/014. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 18 Mai 2011. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** Juillet 2014. **DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

FA = fibrillation auriculaire

Références: 1. ELIQUIS®(apixaban), Résumé des Caractéristiques du Produit. **2. Granger** *CB et al.* N Engl J Med 2011; 365: 981-992.

Date de préparation: avril 2015 **Code matériel:** 432BE15PR04405/150448







la protéine cationique des éosinophiles (sa présence signe l'existence d'une atteinte cornéenne) et en dosant les IgE totales dans le liquide lacrymal.
En cas de concordance des résultats de ces différents tests le diagnostic d'allergie oculaire est acquis, dans le cas contraire on aura recours au test de provocation conjonctival, examen qui consiste à instiller dans le cul-de-sac conjonctival des doses progressivement croissantes des allergènes suspectés et qui est considéré comme l'examen de référence en matière de diagnostic de conjonctivite allergique.



Les principaux diagnostics différentiels

La majorité des manifestations oculaires étant relativement peu spécifiques, il faut en théorie envisager toutes les autres causes de conjonctivites, en particulier:

- Les conjonctivites d'origine infectieuse par bactéries classiques, par germes atypiques (chlamydia et syndrome de Fiessinger Leroy Reiter dans un contexte de contamination sexuelle avec plus ou moins constamment uréthrite et douleurs articulaires) ou par virus,
- Les conjonctivites toxiques par exposition à des fumées irritantes (tabac, cannabis) ou projection de produits chimiques,
- Les conjonctivites médicamenteuses dont une série espagnole de 76 cas a été présentée à Barcelone, révélant la part très importante des substances interférant avec le système rénine angiotensine aldostérone: inhibiteurs de l'enzyme de conversion (n = 46), sartans (n = 23) et inhibiteurs directs de la rénine (n = 2).

De façon plus générale, toutes les causes d'œil rouge sont à éliminer, blépharites, kératites et uvéites infectieuses ou inflammatoires, sclérites et episclérites sans oublier le glaucome aigu ainsi que les plaies et traumatismes, les brûlures, les corps étrangers (y compris les lentilles).

Il faut également songer aux différentes causes du syndrome de l'œil sec, lequel résulte d'une diminution de production de larmes ou d'une anomalie de stabilité du film lacrymal appréciée par la mesure du temps de rupture (BUT Break-Up Time). Or l'allergie oculaire chronique engendre une instabilité lacrymale responsable d'une sécheresse oculaire, la confusion est donc possible avec une sécheresse oculaire et les deux coexistent d'ailleurs souvent.
Il faut également évoquer une rosacée oculaire qui donne le même type de manifestations que la conjonctivite, mais en relation avec une obstruction des glandes de Meibomius qui sont responsables de la production de la substance huileuse qui entre dans la composition de la couche lipidique des larmes. La couche lipidique étant de moins bonne qualité, l'évaporation des larmes s'intensifie d'où des yeux plus secs et le cortège symptomatique qui va de pair.
La rosacée oculaire peut s'inscrire dans le contexte clinique évocateur d'une rosacée cutanée (association sur le visage d'une couperose, de papules ou pustules et d'une hyperhémie avec accès d'érubescences paroxystiques), mais ce n'est pas le cas le plus fréquent. Le traitement consiste en des soins de paupières et le port de lunettes chauffantes pour liquéfier la substance huileuse et désengorger les glandes de Meibomius.

La prise en charge thérapeutique

Le traitement repose sur l'éviction des allergènes désignés comme responsables lors du bilan allergologique grâce à la mise en œuvre de mesures globales et personnalisées et sur la prescription de divers traitements à visée symptomatique (rinçage oculaire, larmes artificielles, compresses froides sur les paupières) et à visée anti-allergique (locaux ou systémiques) visant à soulager les manifestations ressenties par les patients.
A noter que la sécheresse oculaire est aggravée par les antihistaminiques oraux et l'utilisation régulière de lubrifiants est donc un atout thérapeutique car ils contribuent simultanément à l'élimination des allergènes et au soulagement des symptômes.

Les traitements médicamenteux locaux incluent:

- les collyres qui stabilisent les mastocytes empêchant ainsi leur dégranulation (cromoglycate de sodium, l'acétylaspartylglutamate de sodium, le nédocromil et le lodoxamide),
- les collyres dont le principe actif bloque sélectivement des récepteurs à l'histamine de type 1 (azélastine, lévocabastine, émadastine),
- les collyres dont le principe actif possède à la fois des actions anti-



allergiques anti-inflammatoires et stabilisatrices des mastocytes (épinastine, kétotifène, olopatadine),

- les corticoïdes topiques oculaires qui ne devraient être utilisés que dans les formes sévères et/ou réfractaires et après avis ophtalmologique. L'usage inconsidéré et prolongé de ces agents thérapeutiques expose en effet les patients à un risque de complications majeures (cataracte, hypertonie oculaire, glaucome, infection conjonctivale ou cornéenne, retard de cicatrisation oculaire). A noter que les collyres de cyclosporine 1 à 2 % permettent une épargne de corticoïdes et sont donc particulièrement indiqués lorsque la pathologie impose une corticothérapie ou qu'il existe une cortico-dépendance.

Les antihistaminiques H1 oraux constituent la pierre angulaire du traitement systémique des conjonctivites allergiques. la préférence sera donnée aux composés de seconde génération, ébastine, mizolastine, (des)loratadine, (lévo) cétirizine, rupatidine dont l'action est souvent plurifocale et qui engendrent relativement peu d'effets secondaires.
Il importe de souligner qu'il existe peu d'études évaluant la prise en charge des conjonctivites allergiques dans leur globalité, tant sur le plan symptomatique que sur le plan allergologique.

Le cas de la corticothérapie nasale

Les manifestations oculaires étant fréquentes dans les rhinites allergiques, la question de l'impact de la corticothérapie nasale sur la symptomatologie oculaire est tout à fait légitime. Elle l'est d'autant plus que la réponse oculaire à l'allergie est la même que la réponse au niveau nasal et qu'il existe de nombreux travaux montrant que l'exposition nasale à des allergènes réponses engendre des réponses couplées du nez et des yeux. Ce «réflexe naso-oculaire» serait la résultante d'envoi de signaux centripètes vers le ganglion de Gasser d'où émergent les trois branches terminales du nerf trijumeau (nerfs ophtalmique, maxillaire et mandibulaire), lesquelles véhiculeraient les réponses effectrices au stimulus.
Indépendamment du mécanisme impliqué, il est clair que l'administration intra-nasale de corticoïde a le plus souvent un effet favorable sur les manifestations oculaires des rhinites et des authentiques rhino-conjonctivites. Ces effets bénéfiques concernent globalement l'ensemble des manifestations oculaires et ont été démontré avec de très nombreux agents sans qu'il y ait tendance à un impact plus marqué de l'un d'entre eux.
La vraie question n'est donc pas l'efficacité, mais la sécurité d'emploi et dans ce domaine il est nécessaire de rappeler que les collyres de corticostéroïdes constituent la première cause de glaucome iatrogène et que nous ne disposons malheureusement pas de données fiables concernant la sécurité d'emploi oculaire des corticoïdes topiques par voie nasale, les études n'ayant en général ni mesuré la pression oculaire ni utilisé la lampe à fente pour examiner le cristallin.
Dans le doute et tenant compte du fait que les collyres antihistaminiques peuvent donner d'aussi bons voire de meilleurs résultats que les corticoïdes topiques par voie nasale il ne semble pas que l'existence de manifestations oculaires d'une rhinite soit une raison

L'ESSENTIEL

- **L'allergie oculaire concerne des milliers de personnes de par le monde.**
- **Les conjonctivites allergiques saisonnières et perannuelles en sont les formes cliniques les plus fréquentes. Elles sont fréquemment associées à une rhinite.**
- **Les manifestations cardinales sont résumées par l'acronyme PLŒR (Prurit, Larmoiement, Œdème et Rougeur) mais aucune d'entre elles n'est spécifique. Prurit et rougeur sont les deux dotées de la plus grande spécificité.**
- **Les cas les plus sévères ont un important retentissement sur les activités domestiques et socio-professionnelles, altèrent profondément la qualité de vie et peuvent s'accompagner d'une atteinte cornéenne et de troubles de la vision.**
- **Le diagnostic allergologique est souvent négligé ce qui aboutit à une prise en charge imparfaite renforçant le fardeau clinique et économique de ces affections.**
- **L'arsenal thérapeutique est large et efficace.**
- **Les corticoïdes topiques (collyres et voies nasales) ne doivent pas être utilisés en routine et l'avis de l'ophtalmologiste est toujours requis.**
- **Utilisée de façon prudente, l'immunothérapie spécifique peut donner de bons résultats.**

suffisante pour justifier l'utilisation de corticoïdes par voie nasale.

La place de l'immuno-thérapie spécifique

Bien qu'il s'agisse du seul traitement susceptible de modifier le cours évolutif de la maladie allergique la place de l'immunothérapie spécifique est encore matière à discussions et a d'ailleurs fait l'objet d'un débat pro contra lors de l'EAACI 2015, opposant Jean-Luc Fauquert, pédiatre allergologue et Serge Doan, ophtalmologue.
L'objectif de ce traitement est d'agir sur le système immunitaire de façon à induire une tolérance vis-à-vis de l'allergène responsable des manifestations cliniques.
Cela se fait en administrant régulièrement des doses d'extrait allergénique par voie sous-cutanée ou sublinguale de façon à habituer progressivement l'organisme à la présence de l'allergène.
Une méta-analyse de la Collaboration Cochrane réalisée en 2011 a été mise en avant par les deux protagonistes du débat. Le premier pour montrer que la conclusion générale était que l'immunothérapie spécifique sublinguale permettait de réduire les scores symptomatiques oculaires concernant rougeur, prurit et larmoiement et le score symptomatique total des patients atteints de (rhino)conjonctivite. Le second pour souligner que dans cette méta-analyse il n'y a qu'une seule étude concernant les conjonctivites seules (encadré) et que l'analyse de sous-groupe indiquait un effet symptomatique net pour les formes saisonnières mais pas pour les formes perannuelles de (rhino)conjonctivites liées à une allergie aux acariens dans lesquelles l'amélioration du score symptomatique oculaire total n'atteint pas le seuil de significativité. L'orateur a cependant reconnu que la tendance allait dans le bon sens et que ce résultat pouvait sans doute s'expliquer par le caractère limité des données (6 études, 219 patients).

L'étude conjonctivite allergique perannuelle

B Mortemousque et al.
Clin Exp Allergy. 2003; 33(4): 464-9.

- Etude randomisée contrôlée versus placebo menée en double aveugle.
- Deux fois 30 patients, traitement de 24 mois.
- Evaluation par test de provocation conjonctivale (TPC).
- Diminution du score symptomatique oculaire total.
- Augmentation progressive des doses tolérées au TPC.

mais

- 24 % de non-répondeurs au TPC.
- Efficacité très variable selon les patients.

En dépit de ce manque de preuves formelles, la prise de position 2012 de l'EAACI a cependant été de recommander cette modalité thérapeutique dans les conjonctivites allergiques saisonnières polliniques et dans les conjonctivites allergiques perannuelles.

Il faut débuter avec de très faibles doses, augmenter très progressivement et rester aux mêmes doses lors de la saison pollinique.

Les résultats du vote des participants à l'issue du débat penchent nettement en faveur de cette option thérapeutique (64 % de pour), mais ils ne font que refléter le fait que globalement les allergologues (principaux participants au congrès de l'EAACI) sont en général satisfaits des résultats de l'immunothérapie spécifique, ce qui n'est toujours le cas des ophtalmologues et des patients. ■

Source:
D'après une interview de Jean-Luc Fauquert, Clermont-Ferrand, France et les communications de Léonard Bielory (Springfield, NJ, Etats-Unis), Virginia Calder (Londres, Royaume Uni), Serge Doan (Paris, France) et Andrea Leonardi (Padoue, Italie) lors de l'EAACI 2015, Barcelone 6-10 juin.



Monique Lorang et Akram Barrak, pharmaciens
Uelzechtdallapdikt Hesper (Hespérange)

Experts du mois

Démarche qualité à l'officine

Lorsque l'on parle de traçabilité des médicaments, on pense aux spécialités et à la lutte contre les contrefaçons, qui constitue une priorité dans toute la chaîne, de l'industrie pharmaceutique au patient, en passant par le grossiste et bien sûr l'officine, sous le contrôle des autorités. Qu'en est-il pour les préparations magistrales? C'est ce que nous avons exploré avec la pharmacie d'Hespérange, à l'origine d'un projet pilote novateur.

Ce n'est pas la première fois que nous avons l'occasion de mettre en lumière l'engagement professionnel des pharmaciens luxembourgeois. Avec Alain de Bourcy, de la Pharmacie du Cygne, nous avons ainsi pu découvrir le regard du pharmacien d'officine sur la compliance thérapeutique et l'éducation du patient. Et pour le versant hospitalier, Grégory Gaudillot, pharmacien-gérant du CHL, avait partagé avec Semper son engagement dans la pharmacovigilance et dans la pharmacie clinique.

Dans la lignée hospitalière

L'expérience de la pharmacie hospitalière est aussi un point commun unissant Monique Lorang, pharmacienne titulaire de la Uelzechtdallapdikt Hesper, et son collègue Akram Barrak, qui a réfléchi avec elle à une solution pour appréhender à l'échelle d'une officine une donnée à première vue anodine, que Monique Lorang résume en une formule lapidaire: «*Rien ne ressemble plus à une poudre blanche qu'une autre poudre blanche.*»

Monique Lorang: *«Une poudre blanche, c'est une poudre blanche.»*

C'est en effet certainement cette «culture du risque» implémentée en milieu hospitalier qui a amené les pharmaciens d'Hespérange à développer pour les préparations magistrales une procédure informatique permettant de tracer toute matière première entrante, avec édition d'un numéro de lot spécifique. Un système qui permet, pour toute préparation sortant de la pharmacie, d'identifier la date d'entrée des matières premières, l'origine, le numéro de lot, mais aussi les données de pesée, le préparateur responsable de la préparation, le pharmacien qui l'a validée, la date de délivrance au patient ou encore le nom du médecin prescripteur.

Une réponse modèle à une obligation légale

Cette traçabilité est imposée à toutes les pharmacies luxembourgeoises depuis fin 2012. La spécificité de la démarche de la pharmacie d'Hespérange est d'avoir combiné un suivi informatique de l'entrée à la sortie, à une gestion de stock, ce qui allait au-delà de l'exigence réglementaire.

Monique Lorang: «*Il était important pour nous de pouvoir anticiper d'une façon systématique les commandes de matières brutes, en fonction de la consommation du stock.*»

Au final, le projet que nous décrivons plus avant dans cet article est donc intéressant à plus d'un titre. Il montre en effet une fois de plus l'engagement sociétal des pharmaciens de terrain à Luxembourg, qui comme souvent s'adaptent à des demandes spécifiques du législateur pour développer des solutions novatrices et… confraternelles.
Car évidemment Monique Lorang est prête à partager son expérience avec ses collègues intéressés et par définition confrontés à la même problématique. Ce point, aussi, mérite d'être souligné.



Sécurisation et traçabilité: mode d'emploi

Depuis son ouverture en décembre 2011, la pharmacie *Uelzechtdallapdikt* s'est engagée dans une démarche qualité incluant tous les processus de travail au sein de l'officine. L'objectif est de sécuriser le circuit des produits pharmaceutiques de la réception à la délivrance aux patients, et d'améliorer la qualité des actes pharmaceutiques associés.

Parmi les domaines d'activité concernés, le secteur des préparations magistrales a retenu une attention particulière au sein de la pharmacie de Monique Lorang. L'enjeu était de «*repenser entièrement les préparations magistrales afin de se conformer aux bonnes pratiques de préparation en terme de traçabilité, mais aussi de gérer au mieux le stock des matières premières*», nous explique Akram Barrak.

En avance sur les requis réglementaires

Dans un premier temps et sans attendre le Mémorial en date du 31 décembre 2012 imposant l'élaboration d'une fiche de pesée, les pharmaciens ont donc mis en place une fiche de fabrication - un document «papier» à l'ancienne - reprenant les matières premières utilisées (lots, dates de péremption), les pesées effectuées et les intervenants concernés (pharmaciens, préparateurs). Avant que la production puisse être lancée, un contrôle initial par le pharmacien des matières premières et les calculs effectués est requis. Et à la fin de la préparation, un contrôle final est effectué permettant (ou non) la libération de la préparation finale.
Chaque étape est bien entendu documentée, et suivant une procédure bien rodée, une copie de l'ordonnance ainsi que le ticket de pesée sont jointes à la fiche de fabrication permettant d'assurer une réactivité en cas de besoin: rappel de lots des matières premières, déclaration d'évènements indésirables, retour d'information, etc.

Développement, implémentation et formation

Parallèlement à la définition de ces procédures, la pharmacie a ensuite élaboré un cahier des charges, puis lancé un appel d'offre à trois prestataires informatiques pour la mise en place d'une solution logicielle permettant la gestion du secteur des préparations.
Akram Barrak: «*Durant plusieurs mois, nous avons testé les solutions proposées au regard de nos besoins réglementaires (traçabilité des produits) et spécifiques: gestion*





informatique du stock, compatibilité avec les appareils, valeur de l'investissement, service après-vente… Nous avons ensuite opté pour le programme qui répond au mieux à nos besoins.»

«Nous avons paramétré plus de 600 matières premières (libellé, nature de la substance, conditionnement, fournisseur). Cela nous a permis d'effectuer la réception informatique des matières premières commandées et constituer un stock informatique conforme au stock réel», note encore le pharmacien.

Suivait ensuite le volet formatif pour les membres du personnel, avec organisation d'une formation pour les intervenants concernés par les préparations magistrales. But: parfaitement définir les procédures et intégrer l'utilisation du programme dans les étapes classiques suivies pour toute préparation.

Résultats un an plus tard

Depuis le mois de juin 2014, plus de 350 préparations magistrales ont été préparées à l'aide du logiciel acquis, développé avec l'aide des pharmaciens. Un peu moins d'une année de recul donc, au moment où nous rencontrons Monique Lorang et son collègue.

Une première analyse montre une amélioration dans la gestion du stock. En effet, la valeur de stock a baissé de près de 20% et les pertes ont baissé de 15%. Cette amélioration est constatée sur la traçabilité des préparations délivrées aux patients. On estime ainsi que plus de 90% des produits issus du préparatoire et délivrés au patient ont été tracés informatiquement.

Ceci permet aussi d'être réactifs en cas de besoin, notamment en cas d'une demande de renouvellement de préparation. Des statistiques faites sur le type des préparations montrent en effet qu'un certain nombre de préparations sont régulièrement prescrites. En conformité avec la durée de conservation de ces préparations, il est donc possible de préparer certaines préparations à l'avance pour ensuite les attribuer au patient au moment de la délivrance pour assurer la traçabilité.

Et si c'était à refaire?

Nous laisserons le mot de la fin aux pharmaciens d'Hespérange: *«Si le paramétrage du programme, la formation du personnel et l'introduction du changement au sein de l'équipe sont des démarches chronophages nécessitant un engagement personnel de l'ensemble de l'équipe et un suivi régulier des pratiques, la sécurisation du circuit des préparations et la traçabilité obtenue reste un objectif prioritaire dans la pratique officinale.»*

«L'informatisation permet d'imposer un contrôle à l'utilisation des matières premières rentrant dans la composition de la préparation et un second contrôle à la pesée des matières premières, celle-ci étant réalisée par une balance connectée informatiquement au système de suivi de la préparation.»

«Cette expérience a permis de mettre à plat le processus de la préparation magistrale, de détecter les points critiques (matières utilisées, pesée, étiquetage...) et de proposer des actions correctives et/ou préventives (contrôle initial, pesée assistée par informatique, contrôle pharmaceutique...). Enfin, parmi les avantages de notre démarche, toute notre équipe est aujourd'hui davantage sensibilisée aux contraintes de traçabilité et de la qualité des préparations.» ■

Dr E. Mertens d'après un entretien avec Monique Lorang et Akram Barrak



Réduction puissante du LDL-C / Protection CV*







150574 - May 2015








* notice scientifique Lipitor®
Pour des informations sur la sécurité de notre produit, veuillez consulter la notice ci-jointe

DENOMINATION DU MEDICAMENT : Lipitor 10 mg comprimés pelliculés, Lipitor 20 mg comprimés pelliculés, Lipitor 40 mg comprimés pelliculés, Lipitor 80 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire: Chaque comprimé pelliculé de Lipitor 10 mg contient 27,25 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor 20 mg contient 54,50 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor 40 mg contient 109,00 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor 80 mg contient 218,00 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Lipitor 10 mg : comprimés pelliculés blancs et ronds, avec la mention ´10` gravée sur une face et ´ATV`sur l'autre. Lipitor 20 mg : comprimés pelliculés blancs et ronds, avec la mention ´20` gravée sur une face et ´ATV`sur l'autre. Lipitor 40 mg : comprimés pelliculés blancs et ronds, avec la mention ´40` gravée sur une face et ´ATV` sur l'autre. Lipitor 80 mg : comprimés pelliculés blancs et ronds, avec la mention ´80` gravée sur une face et ´ATV`sur l'autre. **DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques** Hypercholestérolémie : Lipitor est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. Lipitor est également indiqué pour diminuer les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. Prévention des maladies cardiovasculaires : Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue de premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risques. **4.2. Posologie et mode d'administration :** Posologie : Avant de commencer un traitement par Lipitor, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard, ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par Lipitor. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-cholestérol, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient. La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour. *Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte) :* Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé. *Hypercholestérolémie familiale hétérozygote :* Le traitement par Lipitor doit débuter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40 mg d'atorvastatine une fois par jour. *Hypercholestérolémie familiale homozygote :* Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérèse du LDL-cholestérol) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. *Prévention des maladies cardiovasculaires :* Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cible du LDL-cholestérol (LDL) fixés par les recommandations en vigueur. *Patients atteints d'insuffisance rénale :* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4). *Patients atteints d'insuffisance hépatique :* Lipitor doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Lipitor est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3). *Utilisation chez le sujet âgé :* Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont similaires à celles observées dans la population générale. *Population pédiatrique : Hypercholestérolémie :* L'utilisation pédiatrique doit être mise en oeuvre seulement par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès. Pour les patients âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour, et peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Cette augmentation de dose doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients pédiatriques au traitement. Les données de sécurité des patients pédiatriques traités avec une dose supérieure à 20 mg, soit environ 0,5 mg/kg, sont limitées. L'expérience est limitée chez les enfants âgés de 6 à 10 ans (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. D'autres formes pharmaceutiques/doses peuvent être plus appropriées pour cette population. Mode d'administration : Lipitor est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quel que soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. **4.3. Contre-indications :** Lipitor est contre-indiqué chez les patients : - présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 - atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale - chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables (voir rubrique 4.6). **4.8. Effets indésirables :** Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par Lipitor ; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issus d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (≤ 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Infections et infestations : Fréquent : nasopharyngite. Affections hématologiques et du système lymphatique : Rare : thrombocytopénie. Affections du système immunitaire : Fréquent : réactions allergiques. Très rare : anaphylaxie. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : hyperglycémie Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie. Affections psychiatriques : Peu fréquent : cauchemars, insomnie. Affections du système nerveux : Fréquent : céphalées. Peu fréquent : vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie. Rare : neuropathie périphérique. Affections oculaires : Peu fréquent : vision floue. Rare : troubles visuels. Affections de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquent : acouphènes. Très rare : perte d'audition. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis. Affections gastro-intestinales : Fréquent : constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée. Peu fréquent : vomissements, douleurs abdominales hautes et basses, éructation, pancréatite. Affections hépatobiliaires : Peu fréquent : hépatite. Rare : cholestase. Très rare : insuffisance hépatique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopécie. Rare : oedème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Fréquent : myalgies, arthralgies, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale. Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire. Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture. Fréquence indéterminée : myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir la rubrique 4.4). Affections des organes de reproduction et du sein Très rare : gynécomastie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, oedème périphérique, fatigue, pyrexie. Investigations : Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase. Peu fréquent : leucocyturie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant Lipitor. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par Lipitor. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous Lipitor, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par Lipitor (voir rubrique 4.4). Population pédiatrique : La base de données clinique de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 249 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 14 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 228 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. Affections du système nerveux : Fréquent : Céphalées Affections gastro-intestinales : Fréquent : Douleur abdominale Investigations : Fréquent : Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine. Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez l'enfant sont attendus identiques à ceux chez l'adulte. L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : Troubles sexuels, Dépression, Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4). · Diabète sucré : La fréquence dépendra de la présence ou l'absence de facteurs de risque (diabète à jeun ≥ 5,6 mmol/l, IMC>30kg/m², triglycérides élevés, antécédents d'hypertension). **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles (website: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, B-1050 Bruxelles, Belgique. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184082, Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307727, Lipitor 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184073, Lipitor 20 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307736, Lipitor 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184064, Lipitor 40 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307745, Lipitor 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE232933 Lipitor 80 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307754 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : Lipitor 10 mg, Lipitor 20 mg et Lipitor 40 mg : 23/06/1997. Lipitor 80 mg : 11/03/2002. Date de renouvellement de l'autorisation: 21/01/2008. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 03/2015



Les Thermes marins de Saint-Malo
Aux petits soins des curistes

Qu'on s'y rende pour braver le stress, apaiser des tensions, se ressourcer ou pour soulager des pathologies articulaires et musculaires, il y a toujours une bonne raison de se faire du bien aux Thermes marins du Grand Hôtel de Saint-Malo. Cet établissement historique fraichement rénové peut en effet se targuer de plus de 50 ans d'expertise au service du bien-être et de la santé. Semper a testé, il y a peu, une cure mer et remise en forme – lâcher-prise assuré ! On respire pleinement la vie. L'été sera zen.

Evy Werber

Ce n'est pas toujours évident de rester une référence dans le secteur de la thalassothérapie ! Dans ce domaine aussi, tout va très – trop – vite. Il faut sans cesse devancer, innover, penser et peaufiner des programmes ciblés. Etre à la pointe de la technologie. Fidéliser aussi. Alors le Grand Hôtel des Thermes ***** sort le grand jeu: face à la mer, il impose son temple Art déco à 10 minutes de promenade des remparts de la ville corsaire. Invite à découvrir «*a room with a view*»: la nôtre est époustouflante, qui embrasse la baie de Saint-Malo. Séduit avec un restaurant tout récemment rénové, la Verrière – un mur végétal à l'entrée et d'imposantes colonnes en forme d'arbre conférant à l'endroit un cachet nature, zen, des plus réussis. Voilà qui, d'emblée, augure un séjour de rêve. On pose nos bagages, le sourire aux lèvres. Dehors, le soleil a rendez-vous avec la mer.

L'affichage calorique, la bonne idée

La Terrasse, la Verrière et le Cap Horn, c'est ici qu'officient les chefs Patrice Dugué et Pascal Pochon. «*La Terrasse, c'est l'ambiance bord de mer, le Cap Horn, l'antre gastronomique, la Verrière, son pendant diététique… pour gourmets !*», précise Patrice Dugué. «*Diététique et gourmandise ne sont plus incompatibles, il suffit en effet de repenser la cuisine. Nous n'utilisons ni beurre, ni crème, juste des huiles crues ou riches en Oméga 3. On a opté pour un poêlage sans matière grasse, une cuisson à la vapeur, et nos sauces*

Semper a testé

Le biocéalgues: nous sommes couchée sur une table chauffante, le corps enduit de crème d'algues tiède, au pouvoir antioxydant, et à la généreuse texture. Notre hantise: être saucissonnée dans du cellophane. Il n'en sera rien: l'enveloppement est ample - ouf ! C'est même un vrai cocon de douceur dans lequel on finira par s'assoupir…

Les affusions manuelles: ce protocole exclusif Thermes marins de Saint-Malo de 25' est un modelage général du corps, sous une fine pluie d'eau de mer chaude, réalisé par une hydrothérapeute. Elle s'attarde sur chaque tension de notre corps, attentive aux douleurs cervicales et dorsales imputables notamment, au travail devant l'ordinateur ! Mais quel bonheur ! C'est bien simple, ce soin devrait être reconnu d'utilité publique !

L'affusion dynamique: couchée sur une table de massage, des jets doux balayent notre corps. On préfère les affusions manuelles, de loin plus précises.



Le bain à jets: une baignoire d'eau de mer chaude riche en sels minéraux et oligo-éléments et des jets qui massent de la plante des pieds aux épaules. Aromathérapie (huiles essentielles aux vertus désintox, amincissantes, relaxantes ou tonifiantes, au choix) et thérapie par les couleurs complètent le soin.



La douche sous-marine: une baignoire d'eau de mer chaude et une thérapeute qui dirige le jet d'eau sur le corps, en déclarant la guerre aux capitons ! Il y a des combats qu'il faut se donner les moyens de gagner !

L'ondorelax: nous sommes couchée sur un matelas d'eau, à l'intérieur duquel un jet se déplace des chevilles aux cervicales. Quand l'onde arrive aux cervicales décuplée par un grand bruit de vagues, nous, on lâche carrément prise. Oui, le bonheur est à portée de jet !



sont réalisées à partir de légumes.» Du concret ! On mange aussi avec les yeux ! Patrice le sait, qui privilégie notamment le coulis de betterave pour donner du peps à ses plats. Quant à Pascal Pochon, il réussit le pari d'alléger les desserts, sans nier qu'ils sont une source de réconfort. L'affichage des calories de façon bien visible sur le menu: la toute bonne idée du duo. Les huîtres de Cancale ? Abusez-en, elles sont riches en protéines, magnésium, calcium, zinc, iode et pauvres en lipides ! Un pavé de bar vapeur gingembre ? 240 calories/personne. Un pain perdu à l'abricot et au romarin ? 230 calories à peine, à la mode Pochon ! Nous voilà rassurée. D'autant que les bons conseils pour allier gourmandise et diététique, Patrice et Pascal les dispensent lors d'ateliers cuisine aux Thermes et dans un beau livre intitulé «Escapades diététiques, Recettes légères et gourmandes».



Entre les mains de pros

Du Grand Hôtel des Thermes, on accède au 5.000 m² d'espace de soins du centre de thalassothérapie et spa. Dans l'air, un mélange d'odeur iodée

et d'algues marines nous nargue le tarin – on embarque ! Première visite des lieux avec la thérapeute: parcours Aquatonic (complètement rénové, il rouvre cet été), piscine d'eau de mer chauffée, hammam, sauna, salle de muscu et salle de… brouillard marin, que l'on teste volontiers: dans une pièce obscure et embuée trônent des transats, on s'y installe, on hume et on profite des effets décongestionnants pour les sinus et voies respiratoires.
14h30: c'est l'heure des soins, à raison de 4 par jour, ils s'enchaînent – le personnel, en blouse des thermes, est d'une redoutable ponctualité. Nous sommes attendue au salon Solidor, pour un bain jets, au salon Algues pour un biocéalgues, au salon Chausey pour un ondorelax et au salon Conchée pour un modelage sous affusions… C'est la cure à visée relaxante, régénérante et décontracturante pour un plein de vitalité et tonus (cf. cadre '*Semper* a testé'). A côté de la piscine, le bar où nous retrouverons notre amie pour une tisane détox, et pour échanger nos premières impressions, lesquelles saluent franco l'amabilité, le savoir-faire et le professionnalisme des équipes. Des curistes, visiblement détendus, confortant notre analyse… ■

Y ALLER:
Le Grand Hôtel des Thermes
Grande Plage du Sillon, Saint-Malo,
www.le-grand-hotel-des-thermes.fr
www.thalassotherapie.com



UNE ÉQUIPE MÉDICALE INTÉGRÉE AUX THERMES

On peut compter sur eux pour un encadrement personnalisé : 3 médecins spécialisés rééducation et/ou médecine du sport, 10 kinésithérapeutes et un nutritionniste, associés à 45 hydrothérapeutes et 9 éducateurs sportifs ! Une visite médicale approfondie identifie les antécédents médicaux et les problématiques de chaque curiste, pour établir un programme sur mesure. On y soulage diverses pathologies articulaires et musculaires, liées à l'âge, à une mauvaise posture, une blessure sportive, etc.

Capital santé

Particulièrement apprécié par les seniors, le séjour mer et capital santé de 6 jours (24 soins), comprend visite médicale, 3 massages kiné de 20 à 25 minutes et, chaque jour, une séance encadrée en piscine sous la conduite d'un kinésithérapeute ou d'un hydrothérapeute, plus 12 soins d'hydrothérapie.

Allô maman-bébé

Serge Raulic, DG des Thermes marins de Saint-Malo, fut le premier à y penser: les cures Maman Bébé, et en 20 ans, ce séjour sur mesure n'a cessé d'évoluer. Le plus: des séances de massage d'éveil encadrées par un kinésithérapeute qui montre à la maman et/ou au papa, les bons gestes pour masser son enfant.

DANS LES ENVIRONS

Cancale: on y mange des huîtres bien charpentées toute l'année. A déguster directement au port, avec un bon verre de Muscadet pour souligner le côté iodé du mollusque.
Le Mont-Saint-Michel: un îlot rocheux entouré d'une magnifique baie - tous deux classés au Patrimoine mondial de l'Unesco depuis 1979. L'abbaye se visite également les soirs d'été, sauf le dimanche, de 19h à minuit, et c'est tout bonnement féérique.
www.ot-montsaintmichel.com

Spedra®

avanafil

Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte

Spedra 100 mg
Tabletten / comprimés
Avanafil
12 Tabletten / comprimés
Oraal gebruik. Voie orale. Zum Einnehmen.

Action rapide et effet érectogène soutenu*

*Goldstein I et al. J Sex Med 2012; 9 (4) : 1122-1133, Belkoff LH et al. Int Clin Pract 2013; 67 (4) : 333-341 , Kedia GT et al. Ther Adv Urol 2013; 5 (1) : 35-41. Licensed by Vivus Inc. and Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 du RCP pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Spedra 50, 100 & 200 mg comprimés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** 50 mg: Chaque comprimé contient 50 mg d'avanafil. 100 mg: Chaque comprimé contient 100 mg d'avanafil. 200 mg: Chaque comprimé contient 200 mg d'avanafil. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé. 50 mg: Comprimés jaune pâle de forme ovale, avec «50» gravé en creux sur une des faces. 100 mg: Comprimés jaune pâle de forme ovale, avec «100» gravé en creux sur une des faces. 200 mg: Comprimés jaune pâle de forme ovale, avec «200» gravé en creux sur une des faces. **DONNÉES CLINIQUES: INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte. Une stimulation sexuelle est requise pour que Spedra soit efficace. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Posologie: *Utilisation chez l'homme adulte:* La dose recommandée est de 100 mg à prendre selon les besoins, environ 15 à 30 minutes avant l'activité sexuelle (voir rubrique 5.1 du RCP). En fonction de l'efficacité et de la tolérance individuelles, la dose peut être augmentée jusqu'à 200 mg au maximum ou diminuée à 50 mg. La fréquence maximale de prise du médicament recommandée est de une fois par jour. Une stimulation sexuelle est requise pour obtenir une réponse au traitement. *Populations spéciales: Hommes plus âgés (de 65 ans ou plus):* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients plus âgés. Des données limitées sont disponibles pour les patients plus âgés, de 70 ans et plus. *Insuffisance rénale:* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min). Spedra est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubriques 4.3 et 5.2 du RCP). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min, mais < 80 ml/min), qui ont été inclus dans les études de phase 3, il a été observé une diminution de l'efficacité, par rapport à celle constatée chez les patients dont la fonction rénale était normale. *Insuffisance hépatique:* Spedra est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child Pugh classe C) (voir rubriques 4.3 et 5.2. du RCP). Les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child Pugh classe A ou B) doivent commencer le traitement avec la dose efficace minimale et ajuster la posologie en fonction de la tolérance. *Utilisation chez l'homme souffrant de diabète:* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients diabétiques. *Population pédiatrique:* Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Spedra dans la population pédiatrique dans l'indication de dysfonction érectile. ***Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments:*** *Utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4* : La co-administration de l'avanafil avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (notamment les suivants: kétoconazole, ritonavir, atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, néfazodone, nelfinavir, saquinavir et télithromycine) est contre-indiquée (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5 du RCP). Chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (notamment les suivants: érythromycine, amprénavir, aprépitant, diltiazem, fluconazole, fosamprénavir et vérapamil), la dose maximale d'avanafil recommandée ne doit pas dépasser 100 mg, avec un intervalle d'au moins 48 heures entre les doses (voir rubrique 4.5 du RCP). **Mode d'administration:** Voie orale. Si Spedra est pris avec des aliments, le début de l'activité peut être retardé par rapport à une prise à jeun (voir rubrique 5.2 du RCP). **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Patients qui utilisent une forme quelconque de dérivés nitrés ou des donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) (voir rubrique 4.5 du RCP). Les médecins doivent tenir compte du risque cardiaque potentiel de l'activité sexuelle chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire préexistante, avant de prescrire Spedra. L'utilisation de l'avanafil est contre-indiquée chez: -les patients qui ont eu un infarctus du myocarde, une crise cardiaque ou une arythmie engageant le pronostic vital au cours des 6 derniers mois; - les patients souffrant d'hypotension au repos (pression artérielle < 90/50 mmHg) ou d'hypertension (pression artérielle > 170/100 mmHg); - les patients présentant un angor instable, une angine de poitrine pendant les rapports sexuels ou une insuffisance cardiaque congestive de classe 2 ou supérieure de la classification NYHA (*New York Heart Association*); - les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C); - les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min); - les patients ayant une perte de vision à un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet épisode ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (voir rubrique 4.4 du RCP); - les patients présentant des troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine; - les patients utilisant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (notamment les suivants: kétoconazole, ritonavir, atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, néfazodone, nelfinavir, saquinavir et télithromycine) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 du RCP). **EFFETS INDESIRABLES:** **Résumé du profil de sécurité:** Le profil de sécurité de Spedra a été évalué chez 2.436 sujets exposés à l'avanafil pendant le programme de développement clinique. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans les études cliniques étaient des maux de tête, des bouffées vasomotrices, une congestion nasale et des sinus et une douleur dans le dos. Globalement, les événements indésirables et les effets indésirables chez les sujets traités par l'avanafil étaient plus fréquents chez les sujets avec un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 25 (sujets à IMC normal). Dans l'étude clinique de longue durée, le pourcentage de patients ressentant des effets indésirables diminuait lorsque la durée de l'exposition s'allongeait. **Liste des effets indésirables (voir tableau dans le RCP):** effets indésirables observés dans les études contrôlées contre placebo, selon la convention MedDRA en matière de fréquence: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/100), rare (≥ 1/10.000 à < 1/1.000), très rare (< 1/10.000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Infections et infestations: Rare:** Grippe, Rhinopharyngite. **Affections du système immunitaire: Rare:** Allergie saisonnière. **Troubles du métabolisme et de la nutrition: Rare:** Goutte. **Affections psychiatriques: Rare :** Insomnie, Éjaculation précoce, Affect inapproprié. **Affections du système nerveux: Fréquent:** Maux de tête. **Peu Fréquent:** Vertiges, Somnolence, Sinusite. **Rare:** Hyperactivité psychomotrice. **Affections oculaires: Peu Fréquent:** Vision trouble. **Affections cardiaques: Peu Fréquent:** Palpitations. **Rare:** Angine de poitrine, Tachycardie. **Affections vasculaires: Fréquent:** Bouffées vasomotrices. **Peu Fréquent:** Bouffées de chaleur. **Rare:** Hypertension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Fréquent:** Congestion nasale. **Peu Fréquent:** Congestion des sinus, Dyspnée d'effort. **Rare:** Rhinorrhée, Congestion des voies respiratoires supérieures. **Affections gastro-intestinales: Peu Fréquent:** Dyspepsie, Nausées, Vomissements, Gêne gastrique. **Rare:** Sécheresse de la bouche, Gastrite, Douleurs abdominales basses, Diarrhée. **Affections de la peau et du tissus sous-cutané: Rare:** Éruption. **Affections musculo-squelettiques et systémiques: Peu Fréquent:** Douleurs dorsales, Rigidité musculaire. **Rare:** Douleurs aux flancs, Myalgie, Spasmes musculaires. **Affections du rein et des voies urinaires: Rare:** Pollakiurie. **Affections des organes de reproduction et du sein: Rare:** Troubles péniens, Érection pénienne spontanée, Prurit génital. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Peu Fréquent:** Fatigue. **Rare:** Asthénie, Douleur dans la poitrine, Symptômes grippaux, Œdème périphérique. **Investigations: Peu Fréquent:** Augmentation des enzymes hépatiques, Électrocardiogramme anormal, Augmentation du rythme cardiaque. **Rare:** Augmentation de la pression artérielle, Présence de sang dans les urines, Murmure cardiaque, Augmentation de l'antigène spécifique de la prostate (PSA), Prise de poids, Augmentation de la bilirubine sanguine, Augmentation de la créatinine sanguine, Augmentation de la température corporelle. Description de certains effets indésirables observés avec d'autres inhibiteurs de la PDE5: Une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) et une perte soudaine de l'audition ont été rapportées dans un petit nombre de cas après commercialisation et d'études cliniques avec d'autres inhibiteurs de la PDE5. Aucun cas n'a été signalé pendant les études cliniques portant sur l'avanafil (voir rubrique 4.4 du RCP). Un priapisme a été rapporté dans quelques cas après commercialisation et d'études cliniques avec d'autres inhibiteurs de la PDE5. Aucun cas n'a été signalé pendant les études cliniques de portant sur l'avanafil. Une hématurie, une hématospermie et une hémorragie pénienne ont été rapportées dans quelques cas après commercialisation et d'études cliniques avec d'autres inhibiteurs de la PDE5. Une hypotension avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 a été rapportée après commercialisation et des vertiges, un symptôme fréquemment dû à une baisse de la pression artérielle, ont été signalés dans des études cliniques menées avec l'avanafil (voir rubrique 4.5 du RCP). **Déclaration des effets indésirables suspectés**. La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be et au Luxembourg via la Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **MODE DE DELIVRANCE:** médicament soumis à la prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Menarini International Operations Luxembourg S.A. 1, avenue de la gare, L-1611, Luxembourg. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** 50 mg: EU/1/13/841/001-003, 100 mg: EU/1/13/841/004-007, 200 mg: EU/1/13/841/008-010. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:** Date de première autorisation: 21 juin 2013. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 22 janvier 2015, rev 2015 03. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (http://www.ema.europa.eu).

Ceci est la version courte du RCP. Les rubriques ne sont pas reprises dans leur intégralité. Pour avoir plus d'informations, se référer à la version complète du RCP.

SP0035 /09-02-2015

Que **la grâce** soit avec vous

Le coffret 4 CD Concours Musical International Reine Elisabeth, c'est un révélateur de talents. Une invitation à écouter ceux et celles qui arpenteront les grandes scènes de demain, dont la violoniste coréenne Lim Ji Young, lauréate de cette édition 2015.

Evy Werber



Retenez bien ce nom: Lim Ji Young. A tout juste 20 ans, elle vient de remporter le Concours Reine Elisabeth 2015 consacré au violon, après avoir séduit le jury avec une interprétation magistrale du Concerto en ré majeur op.77 de Johannes Brahms. Elle était accompagnée de l'Orchestre National de Belgique, placé sous la direction de Marin Alsop. Les deuxième et troisième prix ont été attribués respectivement à l'Ukrainien Oleksii Semenenko et à l'Américain William Hagen. Tobias Feldmann (Allemagne), Stephen Waarts (Etats-Unis) et Mohri Fumika (Japon) complétant le tableau des six lauréats du Concours.
Le coffret 4 CD reprend des extraits des prestations des six lauréats, dans les concertos avec orchestres et leurs prestations de musique de chambre en demi-finales. Une place dans le coffret est également réservée aux coups de coeur choisis par Les Six, parmi les interprétations des lauréats 2015.

La prochaine édition du Concours Reine Elisabeth, qui aura lieu en mai 2016, sera consacrée au piano. ■

Coffret 4 CD Concours Musical International Reine Elisabeth.



GAGNEZ

> 2 coffrets 4 CD Concours Reine Elisabeth violon 2015.

Merci à Be Culture.

> 5 exemplaires du DVD The Babadook, un film de Jennifer Kent, lauréat de plus de 30 prix dans le monde.

Merci à A-Film.

Pour participer, envoyer un email à avantages@dsb.lu

(Seuls les gagnants, tirés au sort, seront personnellement avertis.)



Seuls avec **leurs démons**

Babadook de Jennifer Kent a glané plus de 30 prix dans le monde: ce conte onirique, élégant et visuellement saisissant, sur le désarroi d'une mère et de son fils, est d'ores et déjà un classique du genre.



Amelia a toutes les peines du monde à élever seule son fils Samuel, un enfant perturbé qui vit dans la peur panique des monstres qui hantent ses cauchemars. Au moment où la situation semble devenue incontrôlable, Samuel fait la découverte d'un mystérieux livre intitulé «Mr. Babadook», l'histoire d'un monstre qui se cache dans les recoins les plus sombres de la maison.

Une fois la lecture commencée, la réalité se met à ressembler de plus en plus étrangement à ce qui est écrit dans le livre. Se sentant harcelée par une présence maléfique, Amelia décide de le détruire. Amelia et Samuel réussiront-ils à échapper au piège tendu par le livre ou auront-ils le même funeste sort que les personnages de Mister Babadook ? ■

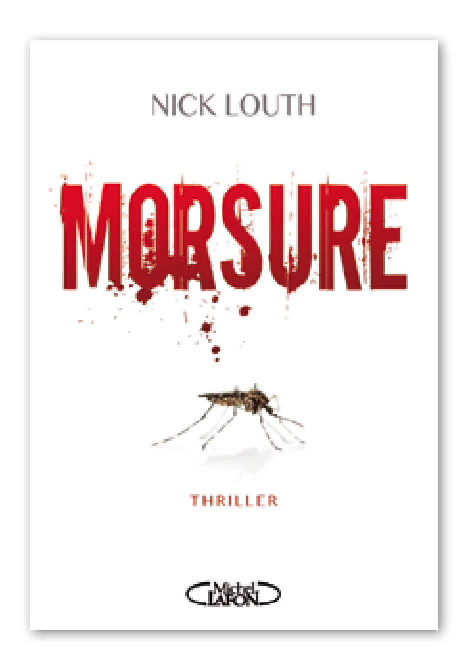
Babadook, de Jennifer Kent, A-Film.

Inégaux face à la maladie

«Les maladies qui tuent dix millions de pauvres par an ne m'intéressent pas,» déclara le directeur de la compagnie. «Trouve-moi un truc qui tue dix mille riches par an et on en reparle.» Nick Louth a été journaliste à l'agence Reuters avant de travailler pour le Wall Street Journal et le Financial Times. Dans les années 90, alors qu'il assistait à une conférence sur la malaria, il se rendit compte qu'il était le seul journaliste présent ! C'est en découvrant les raisons financières de cette indifférence qu'il eut l'idée d'écrire Morsure.

Evy Werber

Erica, spécialiste des maladies tropicales, doit présenter les résultats de ses travaux lors d'une conférence aux Pays-Bas: une découverte qui pourrait révolutionner la lutte contre la malaria. Mais à la veille de son intervention, elle disparaît. Max Carver, son petit ami, part à sa recherche dans la nuit d'Amsterdam. Au même moment, le P-DG de Pharmstar est hospitalisé dans un état critique. Le mal dont il souffre ressemble à la malaria, en pire, et résiste à tous les traitements.
Alors que la fièvre se répand et que la police le soupçonne, Max se lance dans une course contre la montre et la mort. Nick Louth signe un thriller palpitant qui dénonce une réalité glaçante. ■



Morsure, de Nick Louth, aux éditions Michel Lafon.

Repenser **la société**

Karen Merran livre un récit poétique, qui donne à réfléchir sur sa vie. Un premier roman réussi qui plaira aux fans de Katherine Pancol.



Ce que Maya préfère dans la routine «métro, boulot, dodo», c'est le métro. Cette chef de produit dans une équipe marketing aime observer les gens et imaginer leur vie. Un matin, elle fait la connaissance de Roger, un SDF qui gagne sa vie en vendant Le *Guide des restos pas chers*. Elle décide alors de l'aider en élaborant une stratégie marketing. L'objectif qu'elle s'est fixé: trouver une idée originale pour que les gens lui donnent un peu plus d'argent et lui permettent de se sortir de l'impasse où il se trouve: pas de logement, pas de travail/pas de travail, pas de logement. ■

Il était une fois dans le métro, de Karen Merran, aux éditions Michel Lafon.



GAGNEZ

> 5 exemplaires du livre Morsure, de Nick Louth.

> 5 exemplaires du livre Il était une fois dans le métro, de Karen Merran.

Merci aux éditions Michel Lafon.

Pour participer, envoyer un email à avantages@dsb.lu

(Seuls les gagnants, tirés au sort, seront personnellement avertis.)

JUILLET

Mercredi 15/07 de 13h à 14h

Séminaires du mercredi

Lieu: Kannerklinik
Thème(s): Le choc anaphylactique
Orateur: Dr Fanny Morel
Info: www.chl.lu

Mercredi 22/07 de 13h à 14h

Séminaires du mercredi

Lieu: Kannerklinik
Thème(s): L'enfant maltraîté au Grand-Duché de Luxembourg
Orateur: Dr Idoya Perez
Info: www.chl.lu

Mercredi 29/07 de 13h à 14h

Séminaires du mercredi

Lieu: Kannerklinik
Thème(s): La gastro-entérite: lesquelles faut-il traiter avec des antibiotiques
Orateur: Dr Isabel de la Fuente
Info: www.chl.lu

AOÛT

Mercredi 05/08 de 13h à 14h

Séminaires du mercredi

Lieu: Kannerklinik
Thème(s): Le syndrome de Guillain-Barré
Orateur: Dr Julien Charlier
Info: www.chl.lu

SEPTEMBRE

Jeudi 17/09 à 15h

Séminaires du jeudi en chirurgie générale

Lieu: CHL, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Thème(s): Lymphadenectomies dans les cancers de l'ovaire : quand, comment et pourquoi ?
Orateur: Dr L. Arru
Info: www.chl.lu

Mercredi 23/09 de 17h à 19h30

Colloque médico-sportif d'Eich

Lieu: Salle de conférence, centre médical de la Fondation Norbert Metz, 76 rue d'Eich, 1460 Luxembourg
Thème(s): 1. Vortrag: «Sportverletzung im Kindes- und Jugendalter» (D)
2. Praktischer Teil: «Orthopädische Untersuchung im Kindesund Jugendalter» (D, F)
Orateur(s): Dr Christian Nührenbörger, Dr Nicolien Van Giffen, Prof Dr Romain Seil.
Info: med.sport@chl.lu

Jeudi 24/09 de 14h30 à 18h30

Lecture series & workshops Infection & Immunity

Lieu: Amphithéâtre CHL (Lecture de 14h30 à 16h et Workshop de 17h à 18h30)
Thème(s): Shaping immune responses against HIV : towards an HIV vaccine
Orateur: Dr Nicolas Manel
Info: www.lih.lu

Samedi 26/09 de 10h à 11h30

«Porte ouverte» au Centre Louis Ganser

Lieu: Centre Louis Ganser, 9, rue Vieille, L-3284 Bettembourg
Thème(s): «Et maintenant? Les aspects psychologiques d'une blessure cérébrale»
Orateur(s): Dr. Anne-Marie Schuller
Info: www.sante.public.lu

OCTOBRE

Lundi 05/10 de 16h à 18h

Réunion Hôpital Kirchberg

Lieu: salle U202 niveau -1, Hôpital Kirchberg, 9, rue Edward Steichen, 2540 Kirchberg
Thème(s): Les bons choix alimentaires au quotidien
Info: diabete@hopitauxschuman.lu

Lundi 19/10 de 8h15 à 8h45

Chest Consensus Meeting 2015

Lieu: CHL, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Thème(s): Désensibilisation et asthme
Orateur: Dr M. Morisset
Info: www.chl.lu

Mercredi 21/10 de 17h à 18h30

Colloque médico-sportif d'Eich

Lieu: Salle de conférence, centre médical de la Fondation Norbert Metz, 76 rue d'Eich, 1460 Luxembourg
Thème(s): Sport und Epilepsie (D)
Orateur: Dr S. Beyenburg
Info: med.sport@chl.lu

Jeudi 29/10 à 19h

Journée Mondiale de l'AVC - Les femmes face à l'AVC

Lieu: Château de Bettembourg, rue du Château, 3217 Bettembourg

Orateur(s): Prof-Dr. Dirk W. Droste, Dr. Annick Conzémius
Info: www.bletz.lu

NOVEMBRE

Jeudi 05/11 de 12h30 à 17h30

Lecture series & workshops Infection & Immunity

Lieu: Amphithéâtre CHL (Lecture de 12h30 à 14h et Workshop de 15h30 à 17h30)
Thème(s): Therapeutic vaccines against HIV Infection: a functional cure strategy
Orateur: Dr Felipe Garcia
Info: www.lih.lu

Lundi 09/11 de 17h à 19h

Réunion Hôpital Kirchberg

Lieu: salle U202 niveau -1, Hôpital Kirchberg, 9, rue Edward Steichen, 2540 Kirchberg
Thème(s): Faire quand: voyage, décalage horaire, vaccins, maladies infectieuses, examens divers
Info: diabete@hopitauxschuman.lu

Samedi 14/11 de 8h30 à 12h

Colloque médico-sportif d'Eich

Lieu: Salle de conférence, centre médical de la Fondation Norbert Metz, 76 rue d'Eich, 1460 Luxembourg
Thème(s): 30e anniversaire de l'Association Luxembourgeoise des Groupes Sportifs pour Cardiaques (F)
Orateur(s): Dr Ch. Delagardelle, Dr P. Feiereisen
Info: med.sport@chl.lu

Samedi 14/11 de 9h à 18h30

3e journée médicale d'étude sur les maladies à tiques

Lieu: Espace Seforex, 97 rue Jean Jaurès, 92300 Levallois-Perret
Orateur(s): Dr Chapy, Dr Djonouma, Pr Perronne, Dr Raymond, Dr Teulières, Pr Trouillas…
Info: www.francelyme.fr

Lundi 23/11 de 8h15 à 8h45

Chest Consensus Meeting 2015

Lieu: CHL, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Thème(s): Nouveautés 2015: Radioprotection et poumons
Orateur: Dr V. Lens
Info: www.chl.lu

Vendredi 27 et samedi 28/11

Colloque médico-sportif d'Eich

Lieu: CHL, Amphithéâtre
Thème(s): Luxemburger osteotomiekongress (EN)
Orateur(s): Prof D. Pape, Prof R. Seil
Info: med.sport@chl.lu

Dimanche 29/11 de 10h à 11h30

«Porte ouverte» au Centre Louis Ganser

Lieu: Centre Louis Ganser, 9, rue Vieille, L-3284 Bettembourg
Thème(s): «Les recommandations américaines actuelles dans le domaine de la prévention primaire et secondaire des AVC»
Orateur: Prof. Dr Dirk W.Droste
Info: www.sante.public.lu





Rédacteur en chef
Dr Eric Mertens
drmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction
Françoise Moitroux
fmoitroux@dsb.lu

Directrice artistique
Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

Rédaction web
Céline Buldgen
cbuldgen@dsb.lu

Photographe Semper
Luc Deflorenne
www.lucphoto.lu

Ont collaboré à ce numéro
Dr C. Biéva, Dr A. Chioti, Dr Dehesbaye, Dr J.C. Lemaire , Dr H. Kugener, Samuel, E. Werber

Production et impression
Sacha Design s.à.r.l.
contact@sacha.lu

Semper Luxembourg est imprimé sur du papier certifié issu de la gestion responsable des forêts.



www.dsb.lu



DSB Communication s.a.
Société anonyme au capital de 31.000 €
Adm. responsable: Dr Corinne Rosman
15-17 avenue Guillaume
1651 Luxembourg
Fax +352 26 25 61 63
R.C.S. Luxembourg B 110.223
Autorisation d'établissement N°123743

Chargée de relations
Micheline Legrand
Tél. + 352 27 86 01 89
mlegrand@dsb.lu

Directeur général
Dr Eric Mertens
Tél. + 352 27 86 01 87
drmertens@dsb.lu


SEMPER EST EN VACANCES
UN SEUL MOIS DE VACANCES ...
COMMENT FONT-ILS POUR TENIR !?
samuel

	Quantité	Prix hôpital (HTVA)*
LYNPARZA® 50mg	4 x 112 gélules	4980,0€

INFORMATIONS ESSENTIELLES ▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Lynparza 50 mg gélules **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient 50 mg d'olaparib. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule. Gélule blanche, opaque, de taille 0, portant la mention "OLAPARIB 50 mg" et le logo AstraZeneca imprimé à l'encre noire. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène *BRCA* (germinale et / ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine. **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement par Lynparza doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Les patientes doivent avoir une confirmation de mutation (germinale ou somatique) du gène de prédisposition au cancer du sein (*BRCA*) avant que le traitement par Lynparza soit initié. Le statut mutationnel *BRCA* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Les données sont limitées chez les patientes ayant des tumeurs avec une mutation du gène BRCA d'origine somatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Le conseil génétique pour les patientes porteuses de mutations du gène BRCA doit être effectué conformément aux réglementations locales. Posologie La dose recommandée de Lynparza est de 400 mg (huit gélules) prise deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 800 mg. Les patientes doivent commencer le traitement avec Lynparza au plus tard 8 semaines après la fin de leur schéma posologique à base de platine. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente. Il n'existe pas de données sur un re-traitement par Lynparza après une nouvelle rechute (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). *Oubli d'une dose* Si une patiente oublie une dose de Lynparza, elle doit prendre la prochaine dose normale au moment prévu. *Adaptations de la dose* Le traitement peut être interrompu pour prendre en charge des effets indésirables tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées et une anémie, et une diminution de la dose peut être envisagée (voir rubrique 'Effets indésirables'). La réduction de dose recommandée est de 200 mg deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg). Si une nouvelle réduction finale de la dose est nécessaire, une diminution de la dose à 100 mg deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 200 mg) peut être alors envisagée. *Patientes âgées* Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patientes âgées. Les données cliniques sont limitées chez les patientes âgées de 75 ans ou plus. *Patientes avec une insuffisance rénale* L'effet de l'insuffisance rénale sur l'exposition à Lynparza n'a pas été étudié. Lynparza peut être administré chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 ml/min). Les données sont limitées chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 50 ml/min) ou une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation de Lynparza n'est pas recommandée chez ces patientes insuffisantes rénales. Lynparza peut seulement être utilisé chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère si le bénéfice l'emporte sur le risque potentiel et la fonction rénale de la patiente et les événements indésirables devront être surveillés étroitement. *Patientes avec une insuffisance hépatique* L'effet de l'insuffisance hépatique sur l'exposition à Lynparza n'a pas été étudié. Par conséquent, l'utilisation de Lynparza n'est pas recommandée chez les patientes ayant une insuffisance hépatique (bilirubinémie supérieure

à 1,5 fois la limite supérieure de la normale), établies. *Patientes non-caucasiennes* Les non-caucasiennes sont limitées. Cependant, sur la base de l'appartenance ethnique (voir RCP). *Patientes avec un indice fonctionnel* disponibles sont très limitées chez les patientes *Population pédiatrique* La sécurité d'emploi et adolescentes n'ont pas été établies. Aucune Lynparza est utilisé par voie orale. Compte tenu l'olaparib, les patientes doivent prendre nourriture et s'abstenir de manger pendant de **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' mois après la dernière prise (voir RCP). **4.4 Mises en garde spéciales** hématologique Une toxicité hématologique a l'olaparib incluant des diagnostics cliniques neutropénie, de thrombocytopénie et de (grade 1 ou 2 évalué selon les Critères de Indésirables (CTCAE : Common Terminology doivent pas débuter le traitement par Lynparza une thérapie anti-cancéreuse antérieure n'est plaquettes et de neutrophiles doivent être ou être de grade CTCAE 1). La détermination complète, suivie par une surveillance mensuelle mois de traitement puis de façon périodique cliniquement significatives de ces paramètres développe une toxicité hématologique sévère le traitement par Lynparza doit être interrompu doivent être initiés. Si les paramètres 4 semaines d'interruption du traitement par myélogramme et/ou une analyse myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde leucémie aiguë myéloïde (SMD/LAM) ont été qui avaient reçu Lynparza seul ou en association majorité des cas ont été fatals. La durée du ont développé un SMD /LAM variait de moins typiques de SMD secondaire/LAM liée à la présentaient des facteurs potentiels favorisant des cas étaient des patientes porteuses de avaient des antécédents de cancer antérieur ou patientes avaient reçu auparavant une beaucoup avait également reçu d'autres agents le SMD et/ou la LAM sont confirmés pendant que la patiente soit traitée de façon appropriée. est recommandé, Lynparza doit être interrompu autre traitement anticancéreux. Pneumopathie chez un petit nombre de patientes recevant évolution fatale. Les cas rapportés de clinique cohérent et leur interprétation était nombre de facteurs de prédisposition (cancer



car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été données cliniques disponibles chez les patientes aucune adaptation de la dose n'est nécessaire rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du *compris entre 2 et 4* Les données cliniques avec un indice fonctionnel compris entre 2 et 4. l'efficacité de Lynparza chez les enfants et les donnée n'est disponible. Mode d'administration de l'effet de la nourriture sur l'absorption de Lynparza au moins une heure après la prise de préférence au moins les deux heures suivantes. au principe actif ou à l'un des excipients du RCP. Allaitement pendant le traitement et un rubrique 'Fertilité, grossesse et allaitement' du **et précautions d'emploi** Toxicité été rapportée chez des patientes traitées par de et/ou des résultats biologiques d'anémie, de lymphopénie généralement légère ou modérée Terminologies Standards pour les Evénements Criteria for Adverse Events)). Les patientes ne tant que la toxicité hématologique induite par pas résolue (les taux d'hémoglobine, de compris dans l'intervalle des valeurs normales initiale de la numération formule sanguine est recommandée au cours des 12 premiers ensuite afin de rechercher des modifications au cours du traitement. Si une patiente ou un besoin répété de transfusions sanguines, et des examens hématologiques appropriés sanguins restent cliniquement anormaux après Lynparza, il est recommandé de pratiquer un cytogénétique du sang. Syndrome Des cas de syndrome myélodysplasique/ rapportés chez un petit nombre de patientes, avec d'autres médicaments anti-cancéreux ; la traitement par l'olaparib chez les patientes qui de 6 mois à plus de 2 ans. Les cas étaient thérapie anticancéreuse. Toutes les patientes le développement de SMD/LAM ; la majorité mutation *gBRCA* et certaines de ces patientes de dysplasie de la moelle osseuse. Toutes ces chimiothérapie à base de sels de platine et endommageant l'ADN et de la radiothérapie. Si le traitement par Lynparza, il est recommandé Si un traitement anticancéreux supplémentaire et ne doit pas être donné en association avec un Des cas de pneumopathie ont été rapportés l'olaparib, et certains de ces cas ont eu une pneumopathie ne présentaient pas de profil rendue difficile par la présence d'un certain et/ou métastases pulmonaires, maladie

pulmonaire sous-jacente, antécédents tabagiques et/ou traitement antérieur par chimiothérapie et radiothérapie). En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes respiratoires tels que dyspnée, toux et fièvre ou de mise en évidence d'une anomalie radiologique, le traitement par Lynparza doit être interrompu et des examens doivent rapidement être initiés. Si la pneumopathie est confirmée, le traitement par Lynparza doit être arrêté et la patiente traitée de manière appropriée. Toxicité embryo-fœtale En raison de son mécanisme d'action (inhibition de PARP), l'olaparib pourrait nuire au fœtus en cas d'administration chez la femme enceinte. Des études non cliniques chez le rat ont montré que l'olaparib induit des effets indésirables sur la survie embryo-fœtale et des malformations fœtales majeures lors d'expositions à des doses inférieures à la dose recommandée chez l'Homme de 400 mg deux fois par jour. Grossesse/contraception Lynparza ne doit être pris ni pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception efficace pendant toute la durée de leur traitement et pendant un mois après avoir reçu la dernière prise de Lynparza (voir rubrique 'Fertilité, grossesse et allaitement' du RCP). Interactions L'administration concomitante d'olaparib avec des inducteurs ou inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Si une patiente recevant déjà l'olaparib nécessite un traitement par un inhibiteur du CYP3A ou un inhibiteur de la P-gp, une surveillance étroite des effets indésirables liés à l'olaparib et une prise en charge de ces effets par une réduction de dose est recommandée. **4.5 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Le traitement par l'olaparib en monothérapie a été associé à des effets indésirables d'intensité généralement légère ou modérée (grade CTCAE 1 ou 2) ne nécessitant généralement pas l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques chez les patientes recevant de l'olaparib en monothérapie (≥ 10 %) étaient des nausées, des vomissements, des diarrhées, une dyspepsie, une fatigue, des céphalées, une dysgueusie, une diminution de l'appétit, des sensations vertigineuses, une anémie, une neutropénie, une lymphopénie, une augmentation du volume corpusculaire moyen et une augmentation de la créatinine. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des études cliniques conduites chez des patientes traitées par Lynparza en monothérapie. Leur fréquence est présentée selon la classification CIOMS III (Council for International Organizations Of Medical Sciences) des fréquences puis listés par Classe de Systèmes d'Organes (SOC) MedDRA et termes préférés. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Cette partie inclut uniquement les données provenant d'études terminées pour lesquelles l'exposition des patientes est connue. Tableau 1 Liste tabulée des effets indésirables **Effets indésirables Classe de systèmes d'organes selon MedDRA Fréquence des effets indésirables tous grades CTC Fréquence des effets indésirables de grade CTC 3 et plus** Troubles du métabolisme et de la nutrition **Très fréquent** Diminution de l'appétit **Peu fréquent** Diminution de l'appétit Affections du système nerveux **Très fréquent** Céphalées, Sensation vertigineuse, Dysgueusie **Peu fréquent** Sensation vertigineuse, Céphalées Affections gastro-intestinales **Très fréquent** Nausées, Vomissements, Diarrhée, Dyspepsie **Fréquent** Douleur abdominale haute, Stomatite Fréquent Nausées, Vomissements, Diarrhée **Peu fréquent** Douleur abdominale haute, Stomatite Troubles généraux et anomalies au site d'administration **Très fréquent** Fatigue (y compris asthénie) **Fréquent** Fatigue (y compris asthénie) Investigations **Très fréquent** Anémie (diminution de l'hémoglobine) [a,b], Neutropénie (diminution du nombre absolu de neutrophiles) [a,b], Lymphopénie (diminution des lymphocytes) [a,b], Augmentation de la créatininémie [a,d] Augmentation du volume corpusculaire moyen [a, c] Fréquent Thrombocytopénie (diminution des plaquettes) [a,b] **Très fréquent** Anémie (diminution de l'hémoglobine) [a,b], Lymphopénie (diminution des lymphocytes) [a,b] **Fréquent** Neutropénie (diminution du nombre absolu de neutrophiles) [a,b], Thrombocytopénie (diminution des plaquettes) [a,b] **Peu fréquent** Augmentation de la créatininémie [a, d] [a] Représente l'incidence des résultats biologiques et non des évènements indésirables rapportés. [b] Les diminutions étaient de grade CTCAE 2 ou plus pour l'hémoglobine, le nombre absolu de neutrophiles, les plaquettes et les lymphocytes. [c] Augmentation du volume corpusculaire moyen par rapport à la valeur initiale jusqu'à une valeur supérieure à la LSN (limite supérieure de la normale). Les niveaux semblaient revenir à la normale après l'arrêt du traitement et ne semblaient pas avoir de conséquences cliniques. [d] Les données d'une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, ont montré une augmentation médiane jusqu'à 23 % (en pourcentage par rapport à la valeur initiale), restant constante avec le temps et revenant à la valeur initiale après l'arrêt du traitement, sans séquelles cliniques apparentes. Au départ, les évènements indésirables de grade CTC 0 concernaient 90 % des patientes et ceux de grade CTC 1 concernaient10 %. Description d'effets indésirables sélectionnés Les toxicités gastro-intestinales sont fréquemment rapportées lors d'un traitement par l'olaparib et sont généralement de bas grade (grade CTCAE 1 ou 2), intermittentes et peuvent être prises en charge par une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement concomitant (par exemple un traitement antiémétique). Une prophylaxie antiémétique n'est pas requise. L'anémie et les autres toxicités hématologiques sont généralement de bas grade (grade CTCAE 1 ou 2) toutefois, des événements indésirables de grade CTC 3 et plus ont été rapportés. La détermination initiale de la numération formule sanguine complète suivie par une surveillance mensuelle est recommandée au cours des 12 premiers mois de traitement puis périodiquement afin de rechercher des changements cliniquement significatifs de ces paramètres au cours du traitement qui pourrait nécessiter une interruption ou une diminution de la dose et/ou un traitement supplémentaire. *Population pédiatrique* Aucune étude n'a été menée chez les patientes pédiatriques. *Autres populations spéciales* Des données de sécurité limitées sont disponibles chez les personnes âgées (âge ≥ 75 ans) et les patientes non-caucasiennes. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir détails ci-dessous. **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny – Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suède **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/959/001 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 12/2014

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.


* Délivré et prise en charge (100%) en milieu hospitalier

AstraZeneca

1. Ledermann, J. et al. *Lancet Oncol.* 2014;15:852-861.







BIBE 12 12 567